

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

267

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Lucien, Camille RICHARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 17 décembre 1929, à Versailles (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 28 mars 1958

Contribution à la chimiothérapie anticancéreuse

Etude de la N-Désacétylthiocolchicine
dans le traitement des néoplasies malignes
et particulièrement des leucémies myéloïdes

Président : M. REDON, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : RICHARD

Prénoms : JACQUES, LUCIEN, CAMILLE

Date de soutenance : 28 mars 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

RICHARD (JACQUES, LUCIEN, CAMILLE) — Contribution à la chimiothérapie anticancéreuse. Etude de la N-Désacétylthio-colchicine dans le traitement des néoplasies malignes et particulièrement des leucémies myéloïdes. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 116 p., 14 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

RICHARD (JACQUES, LUCIEN, CAMILLE) — Contribution à la chimiothérapie anticancéreuse. Etude de la N-Désacétylthio-colchicine dans le traitement des néoplasies malignes et particulièrement des leucémies myéloïdes. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 116 p., 14 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

RICHARD (JACQUES, LUCIEN, CAMILLE) — Contribution à la chimiothérapie anticancéreuse. Etude de la N-Désacétylthio-colchicine dans le traitement des néoplasies malignes et particulièrement des leucémies myéloïdes. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 116 p., 14 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

RICHARD (JACQUES, LUCIEN, CAMILLE) — Contribution à la chimiothérapie anticancéreuse. Etude de la N-Désacétylthio-colchicine dans le traitement des néoplasies malignes et particulièrement des leucémies myéloïdes. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 116 p., 14 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques, Lucien, Camille RICHARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 17 décembre 1929, à Versailles (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le 28 mars 1958

Contribution à la chimiothérapie anticancéreuse

Etude de la N-Désacétylthiocolchicine
dans le traitement des néoplasies malignes
et particulièrement des leucémies myéloïdes

Président : M. REDON, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Carnot (P.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevassu (M.), Debré (R.), Delbet (P.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaitre (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié (Ch.), Sézary (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MÈNÉGAUX (G.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
	Bichat JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Broussais DE GENNES (L.)
Cliniques médicales	Cochin MOREAU (R.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	
Clinique de neuro-chirurgie	BOULIN (R.)
	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	Port-Royal VARANGOT (J.)
Clinique d'obstétrique et de gynécologie	LANTHÉJOIL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pneumo-ptisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)

Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (G.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ DELMAS (A.) <i>pr. s. ch.</i> CABROL (C.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Neurologie . . .	LHERMITTE (F.) { GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.)
Anatomie pathologique . .	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)	Obstétrique . . .	{ MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)
Bactériologie . .	{ NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> CHRISTOL (D.)	Ophtalmologie .	{ BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.)
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) <i>pr. s. ch.</i> DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (R.)	Orthopédie . . .	{ JUDET (R.)
Biologie médicale	{ BOURLIÈRE (F.)	Oto-rhino- laryngologie . .	{ AUBRY (M.) MADURO (R.)
Dermato- Syphiligraphie .	{ DUPERRAT (F.)	Parasitologie . .	{ BRUMPT (L.-C.) CHABAUD (A.)
Embryologie . . .	{ TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		{ ABOULKER (P.) BARCAT (J.) BAUMANN (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (C.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) MATHEY (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J.-M.)
Histologie	{ COUJARD (R.) N... N...	Pathologie chirurgicale . .	
Hydrologie	{ CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEPARIS (M.) <i>pr. s. ch.</i>		
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.)		
Médecine légale .	{ DEROBERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	{ ALBAHARY (C.)	Pathologie expérimentale .	{ LOEPER (J.) MAURICE (P.)
Neuro-chirurgie .	{ DAVID (M.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale	BOLDIN (G.)	Pharmacologie . .	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BOUVIER (J.-B.)		LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRICAIRE (H.)	Physiologie . . .	BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	BRISSAUD (H.)		PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	CASTAIGNE (P.)		DEJOURS (P.)
	CONTE (M.)	Physique médicale	D'JOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	DEROT (M.)		GOUGEROT (L.)
	DOMART (A.)	Pneumo- Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	LAMOTTE (M.)		
	LAROCHE (C.-P.)	Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
	MACREZ (Cl.)		
	MILLIEZ (P.)	Psychiatrie infantile	MICHaux (L.)
	PÉQUIGNOT (H.)		
	PERRAULT (M.)	Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
	RAMBERT (P.)		
	ROYER (P.)	Stomatologie . .	CERNÉA (P.)
	THIEFFRY (St.)		CHAPUT (Mme A.)
Pédiatrie	TURIAF (J.)	Thérapeutique .	CHASSAGNE (P.)
	WOLFROMM (R.)		
	N...	Urologie	KUSS (R.)
	JOSEPH (R.)		
	MOZZICONACCI (P.)		
	POLONOVSKY (Cl.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		
	LÉGER (L.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)		
Clinique médicale	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique . . .	LAPLANE (R.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clinique psychiatrique .	BARUK (H.)
	KOURILSKY (R.)		
Clinique neurologique . .	MARCHAL (G.)		
	DE SÈZE (S.)		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON (A.)
 Bibliothécaires } Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

A MA GRAND-MÈRE

A MES PARENTS

A MON FILS

A MON ONCLE ET MA TANTE QUENTIN

A MA COUSINE MARTINE

AU DOCTEUR ET A MADAME GILBERT ROBIN

A TOUS MES AMIS

En témoignage de sincère affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI REDON

Professeur de Clinique Carcinologique
à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux de Paris
Chef de Service de l'Institut Gustave Roussy
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE DENOIX

Directeur de l'Institut Gustave Roussy

Qui a bien voulu nous faciliter la réalisation matérielle de ce travail.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ TRUHAUT

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris

Directeur de Recherches Chimiothérapiques
à l'Institut Gustave Roussy

Dont les travaux sur la chimiothérapie du cancer nous ont beaucoup aidé.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ SARACINO

Chef de Service de Chimiothérapie du Centre René Huguenin

Qui nous a constamment guidé dans ce travail et dont les conseils et l'amicale bienveillance nous ont été d'un grand secours.

Je tiens également à exprimer mes remerciements les plus sincères à MM. les Docteurs BASSET, MONTFORT, LEVILLAIN et MARSON qui ont bien voulu me faire profiter de leur expérience et me donner accès à leurs observations personnelles

*Je désire enfin exprimer toute ma gratitude à
M. le Docteur DESTOUCHES et à M. le Docteur
BONNET qui m'ont toujours aidé avec une très
amicale compréhension*

A MES MAITRES DES HOPITAUX (EXTERNAT)

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI MONDOR

MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE BERNARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN DELAY

MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON MICHAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DOMART

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CLAUDE OLIVIER

MONSIEUR LE DOCTEUR ALBERT FERRET

MONSIEUR LE DOCTEUR MATHIVAT

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLAUME

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Notre propos est l'étude des premiers résultats obtenus dans le traitement de certaines affections néoplasiques malignes par un nouveau dérivé de la colchicine, la N-Désacétylthiocolchicine. Ce corps, qui s'est montré actif dans le traitement de certains cancers épithéliaux et des leucémies myéloïdes, s'ajoute à la liste déjà longue des chimiothérapies anticancéreuses et antileucémiques. Son intérêt réside dans sa toxicité relativement faible, son action radiomimétique manifeste aux doses thérapeutiques et son électivité d'action hématologique sur la lignée granulocytaire.

En effet, à côté de la chirurgie et des radiations qui restent bien souvent la seule sauvegarde du cancéreux, les traitements dits médicaux du cancer prennent chaque jour une place plus importante.

On distingue schématiquement et non sans arbitraire dans le cadre de cette chimiothérapie, d'une part les méthodes à visées cyto-régulatrices représentées surtout par l'hormonothérapie et d'autre part les méthodes cyto-toxiques qui se proposent d'agir directement sur la cellule néoplasique elle-même en la lésant et si possible en la détruisant.

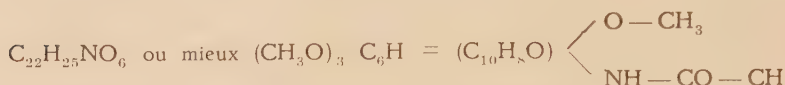
Cette thérapeutique à visée cellulaire comprend les antimétabolites qui agissent essentiellement sur le métabolisme intime de la cellule, par substitution, en la privant de facteurs de croissance indispensables et les antimitotiques dont l'action porte sur la division cellulaire.

Parmi ces derniers, la colchicine est un des plus anciennement et des mieux connus.

Il s'agit d'un des alcaloïdes extraits du *Colchicum autumnale* Linn., plante liliacée qui fleurit en automne. Depuis la plus haute Antiquité, sa remarquable action anti-goutteuse était connue et utilisée. Son action irritante sur le tube digestif était également notée. Peu uti-

lisée au Moyen-Age et à la Renaissance, elle fut remise en honneur par SENNERT, au XVII^e siècle. Son extraction fut l'œuvre de HOUDE en 1887. Ce corps se présente sous la forme de poudre ou de paillettes jaunâtres inodore, soluble dans l'alcool et le chloroforme.

Sa formule chimique brute est :



Comme la morphine et les alcaloïdes voisins, c'est un dérivé du phénantrène, mais elle ne possède aucun cycle azoté, l'atome d'azote faisant partie d'une fonction amine aliphatique.

Elle a fait l'objet de multiples travaux qui ont précisé les risques d'intoxication dominés par un syndrome nerveux à prédominance vagale et un syndrome gastro-intestinal. Ses effets hématologiques furent surtout étudiés par DIXON et HOLDEN qui mirent en évidence une leucopénie initiale suivie d'hyperleucocytose.

Par ailleurs, de nombreux auteurs étudiaient l'action si particulière de l'alcaloïde sur la mitose cellulaire (tels DUSTIN et coll. [33 - 34 - 35 - 36 - 38], DECAUX [25]).

Sur un plan plus strictement médical, DOMINICI en 1932, AMOROSO en 1935 [2], notaient l'amélioration de certains cancers chez des gouteux traités pour cette raison par la colchicine.

Mais les travaux fondamentaux furent l'œuvre de DUSTIN, LITS et collaborateurs entre 1934 et 1937 [31 - 32 - 37].

Quelques années plus tôt, en 1929, BERENBLUM [12] avait démontré l'effet inhibiteur de l'ypérite vis-à-vis de certaines tumeurs malignes. Ainsi s'ouvraient à quelques années d'intervalle deux importants chapitres de la chimiothérapie anticancéreuse.

Le pouvoir cyto-toxique de la colchicine permit d'envisager l'utilisation de l'alcaloïde dans le traitement des néoformations. La célèbre étude de DUSTIN [31] sur « l'action de la colchicine sur le sarcome greffé type Crocker de la souris » ouvrit la voie à de nombreuses recherches. Des résultats encourageants furent obtenus chez l'animal (CLEARKIN [23]) (LUDFORD [83]) (PEYRON [96 - 97 - 98 - 99]-LITS [82]) mais en pratique humaine, la toxicité globale de l'alcaloïde est telle que les doses antimitotiques efficaces ne peuvent guère être utilisées et les espoirs fondés sur des recherches théoriques ont été largement déçus (SEED [109] - OUGHTERSON [94]).

Par ailleurs, on avait remarqué que la colchicine et les moutardes avaient un effet assez voisin de l'effet roentgenthérapique et l'on avait créé à leur propos le terme de radiomimétique que l'on tend

actuellement à réserver à l'Ypérite et à ses dérivés qui lèsent électivement les chromosomes en les opposant aux poisons mitoclasiques qui, comme la colchicine et ses dérivés, agissent électivement sur le fuseau de la cellule en division.

Certains auteurs, tels HUGUENIN, TRUHAUT et SARACINO [64] se sont efforcés d'utiliser un phénomène de potentialisation de la roentgenthérapie et des substances radiomimétiques. Le mécanisme intime de ce phénomène n'a pas été entièrement élucidé et l'on a pu se demander s'il s'agissait de la convergence de 2 actions lytiques parallèles mais indépendantes ou si, suivant la célèbre loi de BERGONIE et TRIBONDEAU [13], la colchicine et ses dérivés, en augmentant le nombre des mitoses par blocage en métaphase, accroissait de ce fait la radio-sensibilité. Il est d'ailleurs très vraisemblable que les deux phénomènes interviennent à la fois.

Ce mécanisme radiomimétique a été utilisé par certains auteurs avec des résultats parfois satisfaisants (HUGUENIN et SARACINO [65], BANE, CONRAD et TARNOWSKI [6], REVIGLIO [103]). Il est ainsi possible de rendre sensible aux radiations des tumeurs considérées comme radiorésistantes ou devenues telles. Les résultats sont cependant inconstants, souvent incomplets ou de courte durée : BERTHION [19], CONSTANTIN [24], GIRGIS [44], HUANT [52 - 53 - 54 - 55], LEVINE [74], MALLET et LE CAMUS [84], MARTIN [85].

Toutefois, l'utilisation de la colchicine dans le traitement des tumeurs malignes reposait sur des bases théoriques suffisamment solides pour que de nombreux chercheurs se soient efforcés de découvrir des substances voisines gardant une activité antimitotique puissante mais dont la toxicité serait très atténuée.

En France, trois dérivés colchiciniques de toxicité réduite ont surtout été utilisés en clinique humaine.

1° C'est, d'une part, la 2-déméthylcolchicine dénommée « substance F » ou *démécolcine* (colcémid) isolée par les auteurs suisses SANTAVY et REICHSTEIN [105 - 106 - 107] et étudiée chez l'homme en premier par MOESCHLIN [90]. On espérait, en dépit d'une toxicité réduite qu'elle garderait un coefficient d'activité notable. Mais, si expérimentalement, certains auteurs ont pu rapporter des effets inhibiteurs à dose convenable sur la croissance de diverses tumeurs chez l'animal telles l'adénocarcinome d'Ehrlich chez la souris ou l'épithélioma de Guérin chez le rat, son emploi en applications locales sur différents types d'épithélioma ou de sarcomes chez l'homme ne s'est traduit ni cliniquement ni histologiquement par des résultats favorables. On a, par contre, signalé quelques succès au cours de leucémies myéloïdes chroniques mais les rémissions sont inconstantes,

souvent incomplètes et de courte durée (BOUSSER et CRISTOL [21], GIGANTE [43], GROSS et BOCK [49], LELIFFE et MAC IVER [73], OTT [93], STORTI [113]).

2° D'autre part, le *colchicoside*, glucoside de la desméthylcolchicine a été isolé par BELLET [10] et on a pu expérimenter des produits de trois origines différentes ; s'ils sont beaucoup moins toxiques que la colchicine, il semble bien qu'il y ait parallèlement une diminution sensible de l'activité mitoclasique et, à quelques exceptions près, les résultats ont été très décevants.

3° Plus récemment, VELLUZ et MULLER [126 - 127 - 128 - 129 - 130] ont étudié toute une série de thio-dérivés de la colchicine obtenus par substitution du soufre à l'oxygène au niveau du cycle tropolonique. Cette substitution laisse en général persister les propriétés antimitotiques mais s'accompagne souvent d'une notable diminution de la toxicité générale. Une série d'études ont été ainsi systématiquement conduites qui ont mises en relief l'intérêt particulier de la *N-Désacétylthiocolchicine*, substance nouvelle, remarquable par rapport à la colchicine et à ses dérivés, par la conservation d'un pouvoir mitoclasique puissant en dépit d'une diminution très importante de la toxicité.

Ce corps a donc suscité de légitimes espoirs puisque l'on pouvait espérer résoudre la contradiction observée avec d'autres dérivés colchiciniques ou la meilleure tolérance du produit allait de pair avec une baisse très sensible d'activité antimitotique. Il a été l'objet de nombreuses études expérimentales puis cliniques qui ont précisées ses modalités d'action et, dans une certaine mesure, ses indications et ses limites (HUGUENIN, TRUHAUT et SARACINO [66], TRUHAUT et SARACINO [121 - 122 - 123 - 124 - 125], HUANT [60 - 61 - 62], MARSON [89], BASSET et MONTFORT [7 - 8 - 9], DE GRACIANSKY et GRUPPER [46 - 47 - 48], LEVILLAIN [81]).

Notre but est d'apprécier, avec un recul de bientôt quatre ans, dans quelle mesure les espoirs placés dans cette thérapeutique se sont réalisés. Nous avons pu reprendre la plupart des observations publiées et y ajouter un certain nombre de cas personnels. Ainsi, nous espérons mieux préciser l'activité réelle du produit et mieux situer sa place parmi les autres thérapeutiques anticancéreuses, radiothérapiques ou chimiques.

Nous ferons tout d'abord rapidement état de certaines données expérimentales qui nous permettront de bien souligner l'originalité de la *N-Désacétylthiocolchicine*, notamment en ce qui concerne sa toxicité et certains de ses effets physiologiques.

Puis, dans un second chapitre plus important, nous analyserons l'ensemble des résultats cliniques. Nous voudrions ainsi contribuer à préciser le maniement du produit et ses principales indications.

Il nous a semblé enfin intéressant de comparer ces premiers résultats avec ceux rapportés lorsque l'on oppose aux affections malignes d'autres armes thérapeutiques. Ainsi pourrions-nous préciser approximativement l'efficacité non négligeable mais aussi les limites de ce nouveau produit.

CHAPITRE II

ÉTUDE CHIMIQUE ET EXPÉRIMENTALE

Nous ne désirons pas faire une étude chimique et pharmacologique complète de la N-Désacétylthiocolchicine. Nous nous contenterons d'évoquer ses principales caractéristiques susceptibles d'éclairer l'emploi en clinique humaine de ce corps.

Nous grouperons ainsi dans ce chapitre des faits assez disparates puisque nous envisagerons successivement :

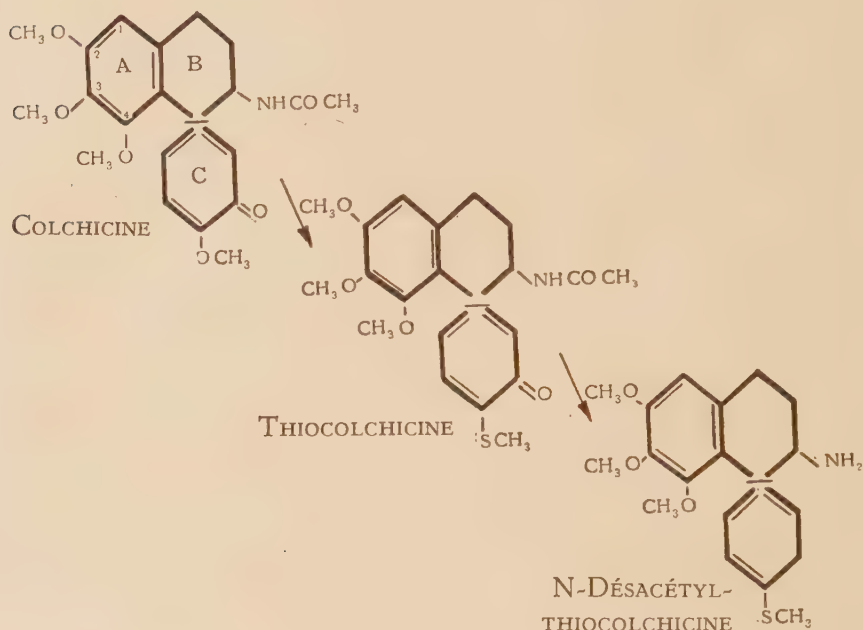
- 1° Quelques données très brèves concernant la synthèse, la structure du produit.
- 2° L'étude de la toxicité et de l'activité antimitotique.
- 3° L'activité proprement histologique de la N-Désacétylthiocolchicine et en particulier son action stathmocinétique.
- 4° Enfin certains essais de tolérance conduits chez l'animal.

I. — ÉTUDE CHIMIQUE

C'est de manière systématique qu'ont été étudiés un très grand nombre de dérivés colchicinaux obtenus par synthèse. Les modifications chimiques peuvent être très variables. Les nouvelles substances présentent parfois des propriétés physico-chimiques différend sensiblement de celles de l'alcaloïde initial ; leur toxicité et leur activité physiologique peuvent également varier dans de notables proportions.

Une place importante a été réservée aux dérivés soufrés de la colchicine, caractérisés par la substitution du soufre à l'oxygène au niveau du cycle tropolonique et dont le chef de file est la thiocolchicine. Ces thio-dérivés colchicinaux bénéficient en effet de propriétés antimitotiques intenses, en règle sensiblement égales à celles des analogues oxygénés, mais allant de pair pour certains avec une moindre toxicité.

C'est au cours de l'étude systématique des dérivés thiocolchicinaux que VELLUZ et MULLER [126 - 127] ont synthétisé la N-Désacétylthiocolchicine puis mis en évidence ses propriétés assez particulières.



Sous l'action d'un excès de méthylmercaptan en présence d'acide p.toluène sulfonique, la colchicine échange le groupe méthoxyle (O CH₃) du cycle tropolonique contre un groupe méthylthio (S CH₃). Cette transformation fournit la thiocolchicine, caractérisée par rapport à la colchicine par la substitution du soufre à l'oxygène au niveau de la fonction méthoxyle du cycle C. Cette structure lui confère une meilleure stabilité à l'égard des acides.

Toute une série de dérivés de la thiocolchicine obtenus par hydrolyse acide, hydrogénation ou oxydation ont été étudiés par VELLUZ et MULLER. C'est ainsi que l'hydrolyse acide de la thiocolchicine conduit à la N-Désacétylthiocolchicine.

On provoque en premier lieu la désacétylation à l'azote ; l'amine libre se forme d'emblée avec un rendement favorable : 80 % de N-Désacétylthiocolchicine à partir de la thiocolchicine (VELLUZ et MULLER [127]).

II. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ L'ANIMAL DE LA TOXICITÉ ET DES PROPRIÉTÉS ANTIMITOTIQUES DE LA N-DÉSACÉTYLTHIOLCHICINE

Elle a été l'œuvre de BRANCENI, PETERFALVI et JEQUIER [68 - 69 - 70].

A) TOXICITE

a) TOXICITÉ AIGUE

La toxicité aiguë a été déterminée sur la souris par voie intrapéritonéale, intraveineuse ou orale ; chez le rat, par voie intrapéritonéale ou intramusculaire. Quel que soit le mode d'administration, la N-Désacétylthiocolchicine apparaît 25 à 100 fois moins toxique que la colchicine.

L'intoxication aiguë se manifeste par des symptômes d'apparition rapide. La mort survient, dans la majorité des cas, de quelques minutes à quelques heures après l'injection ou l'ingestion. Par voie intrapéritonéale ou intraveineuse on observe des tremblements et des crises convulsives clonico-toniques.

Tableau I
TOXICITÉ DE LA N-DÉSACÉTYLTHIOLCHICINE

<i>Animaux</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>DL 50 en mg/kg et erreur standard</i>
Souris	intrapéritonéale	210 ± 12
	intraveineuse	80 ± 12
	buccale	80 ± 6
Rat	intrapéritonéale	175 ± 41
	intramusculaire	37 ± 4

Par voie intramusculaire et buccale, on observe une somnolence et un état dépressif entraînant la mort par défaillance respiratoire.

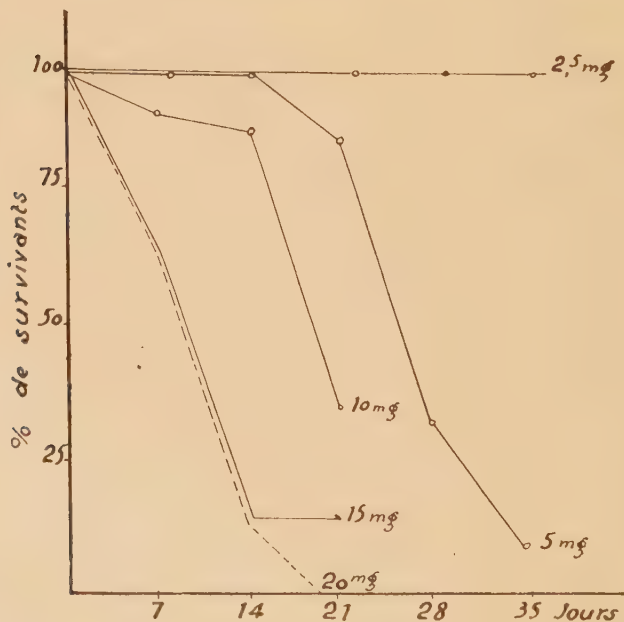
Ces symptômes, convulsifs ou dépressifs, qui traduisent une atteinte aiguë du système nerveux central sont assez voisins de ceux que l'on observe avec de nombreux dérivés de la thiocolchicine.

Mais, à l'autopsie, l'examen macroscopique des organes ne révèle aucune lésion.

Il est, par ailleurs, des animaux qui, ayant survécu à l'intoxication aiguë, meurent plus tardivement : un à 15 jours après l'injection. Cette toxicité tardive offre ici un caractère exceptionnel tandis qu'elle est de règle avec la colchicine pour tous les animaux ayant reçu une dose mortelle.

b) TOXICITÉ CHRONIQUE

Elle a surtout été étudiée chez le rat, par voie intra-péritonéale. La figure ci-après exprime l'ensemble des résultats (graphique 1).



GRAPHIQUE 1 : Toxicité chronique de la N-Désacétylthio-colchicine par voie intrapéritonéale chez le rat. Doses exprimées en mg/kg/jour

(D'après *Archives Internationales de Pharmacodynamie*, 1^{er} août 1956, fasc. 1, p. 152)

D'après ce graphique, la dose maximum tolérée serait de l'ordre de 3 mg/kg et la DL 50 en 21 jours de 8,5 mg/kg. Ces doses, très faibles par rapport à la DL 50 aiguë, évoquent un effet cumulatif dans ces expériences.

La mort est précédée d'un amaigrissement progressif et d'une chute leucocytaire. L'effet neurotrope observé dans les essais de toxicité aiguë ne se manifeste à aucun moment même avec des doses fortes de l'ordre de 20 mg/kg.

À l'autopsie, on observe des altérations liées à l'activité antimittotique : rate et thymus petits, moelle osseuse aplasique, intestin parcheminé et atone, testicules avec tubes séminifères dégénérés. L'infection bactérienne est fréquente, notamment au niveau de l'intestin, des ganglions mésentériques, de la rate et du poumon. Enfin, l'examen cytologique montre dans tous les organes hématopoïétiques, une aplasie importante, avec prédominance de cellules de type jeune.

Il faut souligner la sensibilité des animaux traités aux infections bactériennes, liée sans doute à la déficience leucocytaire. L'emploi simultané d'antibiotiques a bien souligné l'importance de ce dernier facteur.

C'est ainsi que l'on a expérimenté sur des rats recevant 5 mg/kg de N-Désacétylthiocolchicine par jour et par voie intrapéritonéale. La moitié des animaux ainsi traités reçoit de plus 50 mg/kg par jour de sulfate de streptomycine par voie sous-cutanée. Au bout de 85 jours, les trois-quarts des rats recevant la N-Désacétylthiocolchicine seule sont morts alors que les animaux traités en plus par la streptomycine sont tous en vie.

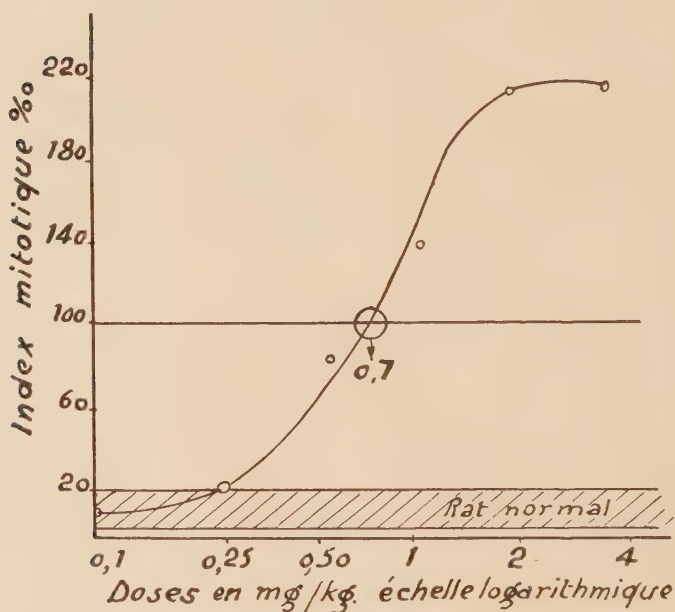
B) EFFETS ANTIMITTOTIQUES

L'étude des effets antimittotiques est, dans une certaine mesure, liée à l'étude de la toxicité du produit. Ils se manifestent en particulier sur la moelle osseuse ; la leucopénie qu'entraîne le produit joue un rôle certain dans l'évolution des processus morbides observés lors des intoxications chroniques.

JEQUIER, BRANCENI et PETERFALVI se sont livrés à l'étude systématique de l'activité stathmocinétique de nombreux dérivés de la colchicine sur la moelle osseuse du rat. Ils ont choisi pour mesurer cette activité stathmocinétique la notion de dose antimittotique 100 désignée par le symbole DAM 100 et définie comme la dose qui fournit 100 mitoses pour 1.000 cellules, alors que normalement le nombre de cellules en mitose dans une moelle osseuse de rat varie de 4 à 12 pour 1.000 cellules. Leur technique est la suivante [72] :

- 1° Injection sous-cutanée de plusieurs doses de la substance à étudier à des groupes de 2 ou 3 rats à raison de 0,2 cm³ pour 100 g de poids corporel.

- 2° Sacrifice des animaux par le chloroforme 6 heures après l'injection ; prélèvement de la moelle du fémur gauche ; préparation de frottis et coloration par le May-Grunwald-Giemsa ; numération de mille cellules sur chaque préparation.
- 3° Détermination enfin de la dose antimitotique 100 d'après le graphique représentant les index mitotiques (cellules en mitose/ nombre total de cellules) en fonction du logarithme de la dose (*graphique 2*). Pour la colchicine, cette DAM 100 est de 0,7 mg/kg.

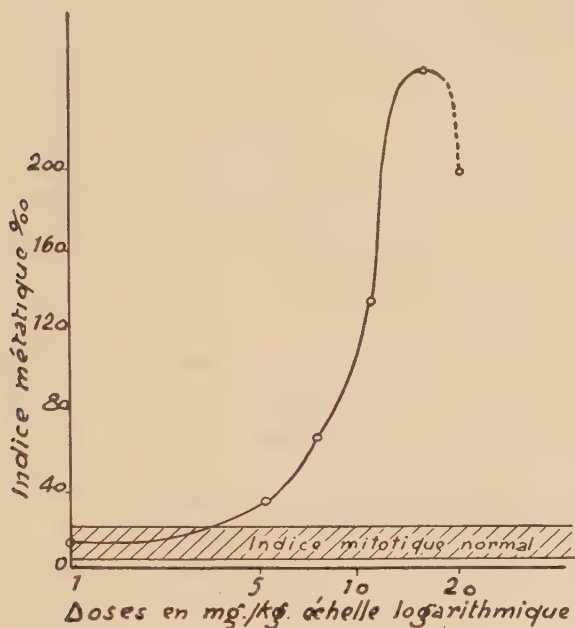


GRAPHIQUE 2: Représentation graphique des variations de l'index mitotique de la moelle osseuse chez le rat en fonction de la dose de colchicine administrée. Moelle examinée six heures après l'injection sous-cutanée de colchicine

(Arch. Int. Pharm., 1^{er} octobre 1955, p. 245)

Ces études sur la moelle osseuse du rat ont montré, du point de vue qualitatif, un effet identique à celui de la colchicine et la N-Dé-sacétylthiocholchicine entraîne un arrêt des mitoses en métaphase se traduisant par une augmentation du nombre de cellules en mitose et, par conséquent, une élévation importante de l'indice antimitotique.

En appliquant des procédés identiques à ceux utilisés pour la colchicine, on obtient le tracé suivant (graphique 3).

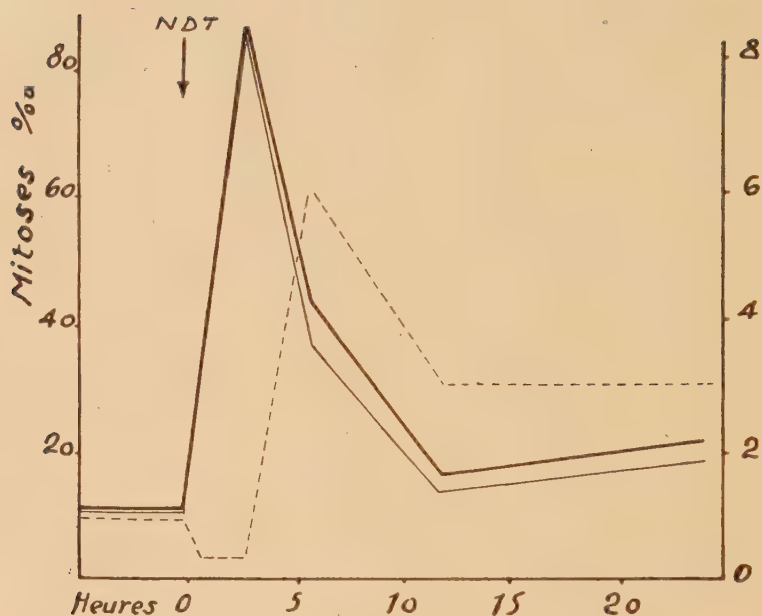


GRAPHIQUE 3: Augmentation de l'indice mitotique de la moelle osseuse du rat en fonction de la dose de N-Désacétylthiocolchicine injectée. Injection par voie sous-cutanée, moelle examinée six heures après l'injection

(Arch. Intern. Pharm., 1^{er} août 1956, p. 154)

Le chiffre moyen pour la DAM 100 trouvé sur les 38 animaux traités par voie sous-cutanée est de 9 mg/kg, alors qu'il était de 0,7 mg/kg pour la colchicine. Pour des doses massives de 10 mg/kg, l'indice mitotique est sensiblement proportionnel au logarithme de la dose. Pour des posologies supérieures, l'indice atteint un maximum puis diminue, mais il s'agit alors d'une réponse cellulaire différente car, aux fortes doses, l'arrêt en métaphase est suivi ou remplacé par des altérations importantes allant jusqu'à la destruction de la cellule et la détermination de l'indice mitotique est à la fois difficile et peu profitable.

Il est par ailleurs intéressant d'étudier l'évolution de l'effet stathmocinétique d'une dose unique de N-Désacétylthiocolchicine en fonction du temps.



GRAPHIQUE 4: Variation des indices mitotiques en fonction du temps. Injection intrapéritonéale unique de 10 mg/kg. Moelle osseuse du rat

Echelle de gauche :

- En trait fort : indice mitotique global
- En trait léger : indice mitotique en phase précoce (prophase + métaphase)

Echelle de droite :

- En tirets : indice mitotique en phase tardive (anaphase + télophase)

(Arch. Intern. Pharm., 1^{er} août 1955, p. 155)

On déduit de l'analyse des graphiques les faits suivants :

Il s'agit d'une action stathmocinétique typique : augmentation énorme du nombre des métaphases et disparition presque complète des anaphases, étant entendu que dans un esprit de simplification on désigne par métaphase les stades précoces de la mitose (prophase + métaphase) et par anaphase tous les stades tardifs (anaphase + télophase).

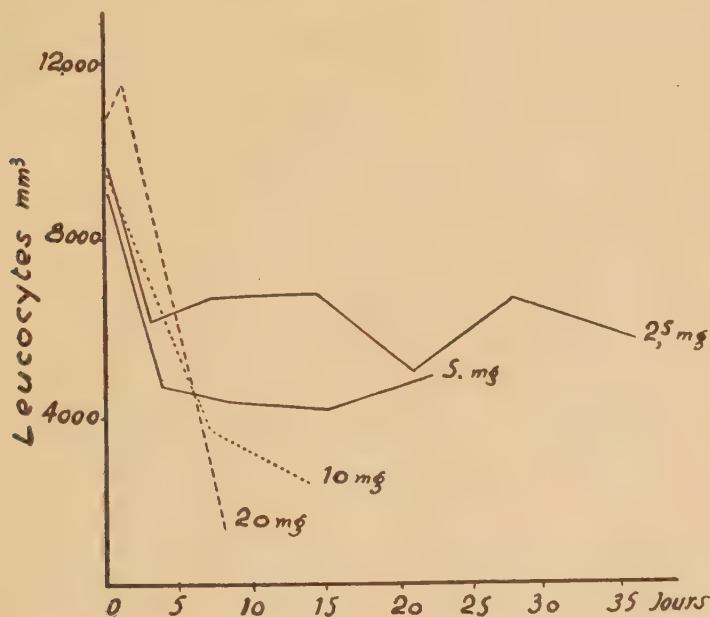
Après injection intrapéritonéale, l'augmentation des métaphases se produit très rapidement et atteint son maximum vers la troisième heure. Les anaphases subissent une chute considérable. Mais cet effet spectaculaire est transitoire et réversible, à moins de n'utiliser des doses importantes du produit. En effet, on observe à partir de la

quatrième heure une chute brutale du nombre des métaphases, parallèlement à une augmentation du nombre des anaphases.

L'utilisation du produit par voie intraveineuse donne des résultats semblables dans des délais identiques, un peu plus long si l'on utilise la voie sous-cutanée. Par contre, par voie buccale, l'action du produit est beaucoup plus faible. Avec 20 mg/kg, elle est toutefois nette à la sixième heure, mais ne laisse pas de traces à la vingt-quatrième heure. Des résultats identiques ont été observés chez les souris quoique l'élévation de l'indice mitotique soit moins nette.

BRANCENI, PETERFALVI et JEQUIER ont par ailleurs étudié avec soin les effets antimitotiques du produit en injections répétées par voie intrapéritonéale chez le rat. Ils ont pris comme critère la chute leucocytaire. L'intérêt de cette étude est évident, puisque cette chute s'observe en clinique humaine et peut être telle qu'elle entrave le traitement. Elle est par ailleurs utilisée dans le traitement des leucémies myéloïdes.

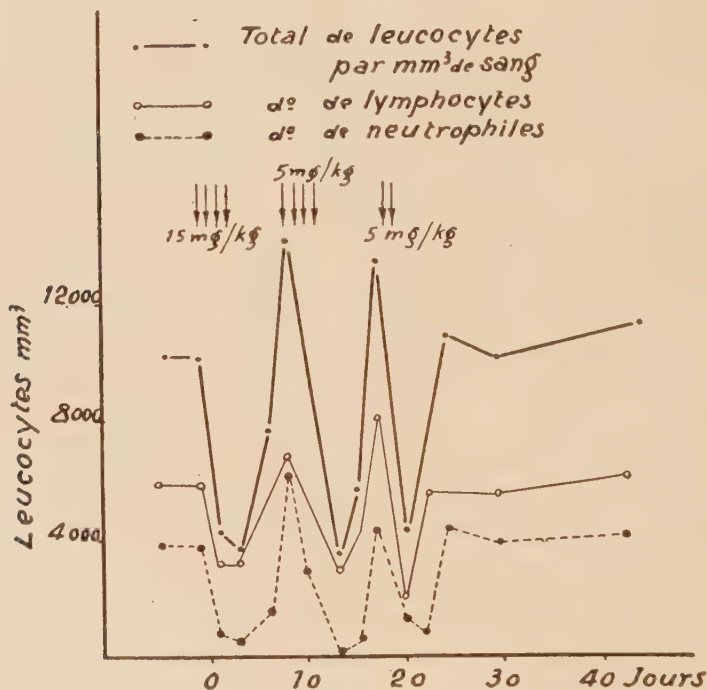
Quoiqu'il en soit, au-delà d'un certain seuil, on observe une leucopénie nette qu'explique sans doute l'inhibition mitotique au niveau des organes de l'hématopoïèse.



GRAPHIQUE 5: Effets leucocytaires de diverses doses de N-Désacétylthio-colchicine en injections répétées, par voie intra-péritonéale chez le rat.
Doses en mg/kg/jour

(Arch. Intern. Pharm., 1^{er} août 1955, p. 156)

Le graphique 5 exprime clairement la chute leucocytaire en fonction de la dose Q administrée par voie intrapéritonéale. Il est à remarquer qu'une dose de 2,5 mg/kg est bien tolérée après une chute initiale au cours des trois premiers jours. Mais par la suite, et même en prolongeant l'expérience plusieurs semaines, on constate une remarquable stabilité du taux des leucocytes qui reste sensiblement en plateau. Aux doses supérieures la chute leucocytaire est d'autant plus nette que la dose est plus élevée. A la dose de 8,5 mg/kg/2 h,



GRAPHIQUE 6: Effets hématologiques d'un traitement intermittent par la N-Désacétylthiocolchicine chez le rat, illustrant la réversibilité de son action. A chaque flèche, injection intrapéritonéale de N-Désacétylthiocolchicine

(Arch. Intern. Pharm., 1^{er} août 1955, p. 157)

les animaux en expérience étaient encore vivants au trentième jour et là encore le taux se stabilisait en plateau. A la dose de 20 mg/kg/24 h, on observe un léger crochet d'hyperleucocytose durant les trois premiers jours. Ce crochet est suivi d'une chute brutale et impressionnante, prédominant largement sur les neutrophiles. La mort des animaux survient entre le cinquième et le quinzième jour.

Cette leucopénie est surtout une neutropénie. Cette neutropénie s'associe à des modifications morphologiques très caractéristiques : hypersegmentation avec déviation à droite de la formule d'ARNETH prouvant l'origine médullaire du mécanisme, gigantisme, chromatine moins dense, granulations plus accusées.

En fait, les autres éléments figurés sont également touchés, mais de façon beaucoup moins sensible (le nombre des lymphocytes, éosine, basophiles diminue quelque peu). Par contre, les hématies réagissent peu ; dans les expériences, leur nombre varie à peine. De même, les plaquettes ne sont pas modifiées de façon sensible.

Le fait fondamental et qui a été bien mis en évidence par les mêmes auteurs est la réversibilité rapide de la leuconeutropénie dès l'arrêt du traitement.

Le graphique 6 exprime de façon spectaculaire cette réversibilité, permettant en quelque sorte par un traitement intermittent de faire varier à volonté la formule blanche des animaux.

D'emblée, l'intérêt de ces notions expérimentales mérite d'être souligné ; elles ont en effet été dans une très large mesure confirmées par les constatations faites en clinique humaine.

JEQUIER, BRANCENI et PETERFALVI [68] ont cherché de manière systématique la toxicité et l'effet antiméiotique de nombreux dérivés colchinniques ; ils en ont également étudié la toxicité et l'action sur la formule blanche après administration prolongée. Nous leur empruntons les tableaux ci-après [68] (*Tableaux II, III, IV*).

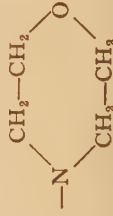
Il ressort de ces résultats que les modifications de structure entraînent des variations importantes mais rarement parallèles de la toxicité et de l'activité stathmokinétique. Parmi les dérivés de la thiocolchicine, la substitution du soufre à l'oxygène dans le groupement méthoxyle du noyau tropolonique n'entraîne ni la disparition ni la modification qualitative de l'action antiméiotique ; elle est généralement accompagnée d'un abaissement de la toxicité mais entraîne souvent, pour de nombreux dérivés, l'apparition d'un nouveau tableau d'intoxication comportant un taux important de mortalité immédiate.

Il est à remarquer que dans le cas particulier de la N-Désacétylthiocolchicine, la toxicité diminue fortement alors que l'activité antiméiotique diminue peu.

Au total, il ressort de cette étude que la N-Désacétylthiocolchicine apparaît comme un dérivé cytostatique particulièrement maniable et qui semble présenter de nets avantages sur certains de ces analogues du fait de sa faible toxicité en dépit d'un pouvoir antiméiotique puissant.

Tableau II

TOXICITÉ ET EFFET ANTIMITOTIQUE DE QUELQUES DÉRIVÉS DE LA COLCHICINE

	Toxicité par voie intra-péritonéale chez la Souris			Effet antimitotique par voie sous-cutanée chez le Rat
	(b) Forme d'administration	DL 50 et erreur standard (en mg/kg)	(c) Type de toxicité	(d)
				D A M 100 (en mg/kg)
Colchicine et dérivés (a)				
Colchicine	R ₁ —OCH ₃	R ₂ —NHCOCH ₃	R ₃ —OCH ₃	0,7
Désacétyl colchicine (D-tartrate)	R ₁ —OCH ₃	R ₂ —NH ₂	R ₃ —OCH ₃	2
2-Déméthyl colchicine (1)	R ₁ —OH	R ₂ —NHCOCH ₃	R ₃ —OCH ₃	5,7
Colchicéinamide	R ₁ —OCH ₃	R ₂ —NHCOCH ₃	R ₃ —NH ₂	1,6
2-Déméthyl colchicéinamide (2)	R ₁ —OH	R ₂ —NHCOCH ₃	R ₃ —NH ₂	8
2-Déméthyl N'-méthyl colchicéinamide (2)	R ₁ —OH	R ₂ —NHCOCH ₃	R ₃ —NHCH ₃	0,6
2-Déméthyl N'-diméthyl colchicéinamide (2)	R ₁ —OH	R ₂ —NHCOCH ₃	R ₃ —N (CH ₃) ₂	2,3
2-Déméthyl N'-diéthylène oxy colchicéinamide (2)	R ₁ —OH	R ₂ —NHCOCH ₃	R ₃ 	17

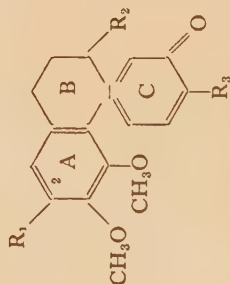
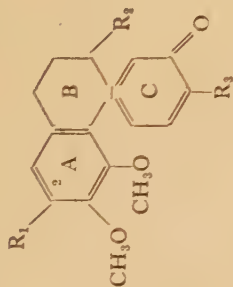


Tableau II (suite)

TOXICITÉ ET EFFET ANTIMITOTIQUE DE QUELQUES DÉRIVÉS DE LA COLCHICINE

Colchicine et dérivés (a)				Toxicité par voie intra-péritonéale chez la Souris	Effet antimitotique par voie sous- cutanée chez le Rat			
	R ₁	R ₂	R ₃					
	(b) Forme d'administration	DL 50 et erreur standard (en mg/kg)	Type de toxicité					
O-Déméthyl N-méthyl désacetyl- colchicine (15)	—OH	—NHCH ₃	—OCH ₃	aq.	280 ± 36	R	aq.	45
Colchicoside (1)	—O—C ₆ H ₁₁ O ₅	—NHCOCH ₃	—OCH ₃	aq.	280 ± 52	R	aq.	> 400 +
Colchicosamide (2)	—O—C ₆ H ₁₁ O ₆	—NHCOCH ₃	—NH ₂	aq.	365 ± 49	I	alc.	> 400 —
Déméthoxy hexahydrocolchicine (21)	Formule III			susp.	> 200			> 20 —

(a) La référence qui suit chaque désignation renvoie à la publication chimique qui décrit la préparation.

(b) aq. = solution aqueuse de chlorure de sodium à 9^o/₁₀₀; bas. = solution de soude aqueuse; ac. = solution chlorhydrique aqueuse; alc. = solution hydro-alcoolique, à 20^o/₁₀₀ d'éthanol au maximum; sol. tartr. = solution aqueuse d'acide tartrique; susp. = suspension aqueuse.

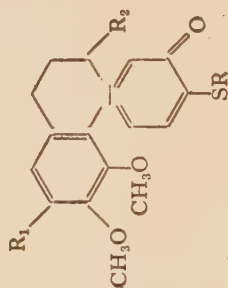
(c) I = immédiat; R = retard; IR = toxicité de type mixte.

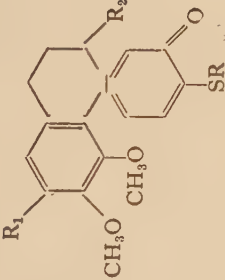
(d) Le signe + indique que le dérivé a manifesté, à la dose maximum essayée, un effet antimitotique léger mais significatif; le signe — indique qu'aucun effet antimitotique n'a été observé jusqu'à cette dose.

Tableau III

TOXICITÉ ET EFFET ANTIMITOTIQUE DE QUELQUES DÉRIVÉS DE LA THIOLCHICINE

Thiocolchicine et dérivés (a)	Toxicité par voie intra-péritonéale chez la Souris			Effet antimitotique par voie sous-cutanée chez le Rat
	Forme d'administration	DL 50 et erreur standard (en mg/kg)	Type de toxicité	Forme d'administration
Thiocolchicine (20)	alc.	1 ± 0,19	R	1
N-Désacétyl-thiocolchicine (21)	ac.	210 ± 12	IR	10
2-Déméthyl thiocolchicine (20)	bas.	30 ± 7	IR	1,3
2-Déméthyl N-désacétyl thiocolchicine (21)	bas.	500 ± 25	I	> 100
N-Formyl-désacétyl thiocolchicine (22)	susp.	8,5 ± 1,2	R	0,5
N-Ethoxycarbonyl-désacétyl-thiocolchicine (22)	alc. susp.	15 ± 4	R	1,1
N-Méthyl-désacétyl-thiocolchicine (22)	ac.	15 ± 5	IR	4
Ethyl-thiocolchicine (22)	susp.	75 ± 15	R	> 10
N-Désacétyl-éthyl-thiocolchicine (22)	ac.	265 ± 25	IR	> 100
β-Hydroxy-éthyl-thiocolchicine (22)	alc.	40 ± 11	R	20
isoPropyl-thiocolchicine (22)	alc.	23 ± 10	R	7,5



Thiicolchicine et dérivés (a)			Toxicité par voie intra-péritonéale chez la Souris		Effet antimitotique par voie sous-cutanée chez le Rat
	R ₁	R ₂	Forme d'administration	DL 50 et erreur standard (en mg/kg)	Type de toxicité
N-Désacétyl-isopropyl-thiicolchicine (22)	-OCH ₃	-NH ₂	ac. susp.	> 200	R ac.
Benzyl-thiicolchicine (22)	-OCH ₃	-NHCOCH ₃	susp.	108 ± 11	R susp. alc.
Thiicolchicoside (22)	-O-C ₆ H ₁₁ O ₆	-NHCOCH ₃	aq.	22,5 ± 1,2	I aq.
N-Désacétyl 2, 3, 4-tridéméthyl thiicolchicine			ac. susp.	> 200	R ac.
N-Désacétyl-isothiicolchicine (23)			ac.	75 ± 11	IR ac.

(a) La référence qui suit chaque désignation renvoie à la publication chimique qui décrit la préparation.

(b) aq. = solution aqueuse de chlorure de sodium à 9 %; bas. = solution de soude aqueuse; ac. = solution chlorhydrique aqueuse; alc. = solution hydro-alcoolique, à 20 % d'éthanol au maximum; sol. tartr. = solution aqueuse d'acide tartrique; susp. = suspension aqueuse.

(c) I = immédiat; R = retard; IR = toxicité de type mixte.

(d) Le signe + indique que le dérivé a manifesté, à la dose maximum essayée, un effet antimitotique léger mais significatif; le signe — indique qu'aucun effet antimitotique n'a été observé jusqu'à cette dose.

ADMINISTRATION PROLONGÉE DES DÉRIVÉS DE LA COLCHICINE CHEZ LE RAT : TOXICITÉ ET EFFET SUR LES LEUCOCYTES

Dérivés	DL 50 (Souris) en mg/kg	DAM 100 (Rat) en mg/kg	Dose administrée mg/kg/j (voie péri- tonéale)	Durée du traitement en jours	Mortalité en %	Effet sur le nombre des Leucocytes
Colchicine	2	0,7	0,4 1	20 7	0 100	Augmentation nette Augmentation nette
Colchicinamide	33	1,6	1,6	35	100	Diminution brutale
2-Déméthyl-colchicinamide	80	8	8	30	25	Diminution légère
Colchicoside	280	> 400	5 20	28 28	0 0	Nul Nul
=====						
Thiocolchicine	1	1	0,4 2	10 12	0 75	Augmentation nette Diminution brutale
N-Désacétyl-thiocolchicine	210	10	2,5	35	0	Diminution modérée, mais nette
			5	22	0	Diminution importante
			8,5	38	0	Diminution importante
			10	16	25	Diminution massive
			15 20	21 15	83 100	Diminution brutale Diminution brutale
2-Déméthyl-thiocolchicine	30	1,3	1 5	28 18	0 100	Nul Diminution importante
N-Désacétyl-éthyl-thiocolchicine	265	> 100	5 20	29 29	0 0	Nul Nul
N-Formyl-désacétyl-thiocolchicine	8,5	0,5	0,2 1	29 4	75 100	Diminution légère ?
N-Ethoxy-carbonyl-désacétyl- thiocolchicine	15	1,1	0,5	21	0	Nul
			1	21	0	Nul
			2	14	100	Diminution brutale
N-Méthyl-désacétyl-thiocolchicine	15	4	2	31	80	Diminution brutale

Série de la Thiocolchicine

Série de la Colchicine

En partant des critères que nous venons d'énoncer, la DL 50 souris est de l'ordre de 210 mg/kg et la DAM 100 rat de l'ordre de 9 mg/kg. Pour la colchicine, les chiffres sont de 2 et 0,7 (1,1) mg/kg. On a pu ainsi définir un rapport de cette toxicité exprimée par la DL 50 à l'activité antimittotique que traduit la DAM 100. Ce rapport a permis de définir la *valeur antimittotique utile*, soit :

1° Pour la colchicine :

$$\frac{\text{D.L. 50}}{\text{D.A.M. 100}} = \frac{2}{0,7} = 3$$

2° Pour la N-Désacétylthiocolchicine :

$$\frac{\text{D.L. 50}}{\text{D.A.M. 100}} = \frac{210}{9} > 20$$

3° Pour la thiocolchicine :

$$\frac{\text{D.L. 50}}{\text{D.A.M. 100}} = \frac{1}{1} = 1$$

4° Pour la démécoline :

$$\frac{\text{D.L. 50}}{\text{D.A.M. 100}} = \frac{16,5}{3} = 5,5$$

Cette notion de valeur antimittotique utile est certes bien théorique et non exempte de critique et on ne peut surement pas lui accorder une valeur absolue, d'autant qu'il convient de remarquer que les tests ont été pratiqués avec des animaux différents, l'un sur des souris, l'autre sur des rats et qu'on a expérimenté dans un cas en injection intrapéritonéale et dans l'autre en intraveineuse. Cette notion de valeur antimittotique utile montre toutefois sans discussion possible un écart considérable entre la dose toxique et la dose utile dans le cas de la N-Désacétylthiocolchicine alors qu'il est beaucoup plus réduit en ce qui concerne la colchicine et un grand nombre de dérivés. Le nouveau produit apparaît donc d'une bien plus grande mania-bilité, ce qui lui confère une place très particulière en thérapeutique.

III. — ÉTUDE CYTOPHYSIOLOGIQUE

L'action de la N-Désacétylthiocolchicine sur la cellule et ses mitoses a été étudiée par Paul SENTEN [110]. L'auteur a comparé l'action du nouveau produit à celles de la colchicine et de la désacétylméthylcolchicine en expérimentant sur trois sortes de cellules chez le *triturus helvetius*.

a) Au cours de la segmentation de l'œuf, il observe des effets assez voisins de ceux observés avec la colchicine et la désacétylméthylcolchicine, mais les concentrations sont nettement différentes et beaucoup plus faibles en ce qui concerne la N-Désacétylthiocolchicine.

On observe une disparition de la sphère attractive, un appauvrissement plus ou moins important du fuseau en fibres et des altérations chromosomiques. La N-Désacétylthiocolchicine apparaît donc, comme la colchicine, essentiellement comme « un anticentrosomique » et pourrait ainsi s'opposer aux « antifibrillaires » qui détruisent la fibrillation en laissant persister la sphère et sont représentés par les anti-mutagènes.

b) L'action de la N-Désacétylthiocolchicine sur les mitoses de la nageoire de la larve et sur la spermatogenèse des mâles montre une accumulation des stathmocinèses apolaires avec destruction du fuseau et altérations chromosomiques. Cette action est qualitativement voisine de celle observée avec la colchicine et la désacétylméthylcolchicine, toutefois l'activité de la N-Désacétylthiocolchicine apparaît environ 20 fois plus forte que celle de la colchicine et 50 fois plus forte que celle de la désacétylméthylcolchicine.

Mlle AUBRY [5] a, de son côté, étudié l'action de la N-Désacétylthiocolchicine sur la glande hermaphrodite de *Limnae stagnalis* adulte. Les conclusions sont quelque peu différentes ; elle souligne en effet que l'action produite se manifeste en deux étapes consécutives dont la valeur chronologique est fonction inverse de la dose utilisée :

- effet caryocinétique avec blocage des divisions en métaphase ;
- effet histolytique : la cytolyse précède la caryolyse. Ce sont les structures chromatiques qui sont lésées les dernières.

L'action de la colchicine est, à tous les points de vue, absolument superposable. Par contre, la toxicité de la N-Désacétylthiocolchicine apparaît très inférieure et aux mêmes doses, les effets obtenus au dixième jour le sont dès le troisième jour avec la colchicine.

IV. — ÉTUDE DE LA TOLÉRANCE DE LA N-DÉSACÉTYLTHIOLCHICINE CHEZ LE LAPIN

Une série d'expérimentations a été faite sur le lapin anesthésié à l'uréthane (1 g/kg). La N-Désacétylthiocolchicine a été utilisée en perfusion intraveineuse lente, en mélange avec des solutions d'acides aminés à raison de 20 mg du produit pour 100 cm³. On a injecté

10 cm³ de la solution par kg, soit 2 mg de N-Désacétylthiocolchicine. On a utilisé successivement le trophysan glucidique, un sérum gélatiné à 0,5 %, un autre à 1 % et un soluté isotonique de glycocolle à 2,2 %. Les animaux d'expérience pesaient 2 à 3 kg et la perfusion a été réalisée à raison de 5 cm³ par minute. L'injection a été bien supportée ; il n'y a eu ni choc, ni trouble particulier. On a simplement noté une augmentation progressive de la tension artérielle d'ailleurs limitée et transitoire, ainsi qu'une augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire.

Des résultats strictement identiques ont été observés en injectant le produit à la même posologie mais en utilisant du sérum physiologique.

CHAPITRE III

ÉTUDE DES EFFETS PHARMACOLOGIQUES ET HÉMATOLOGIQUES CHEZ L'HOMME

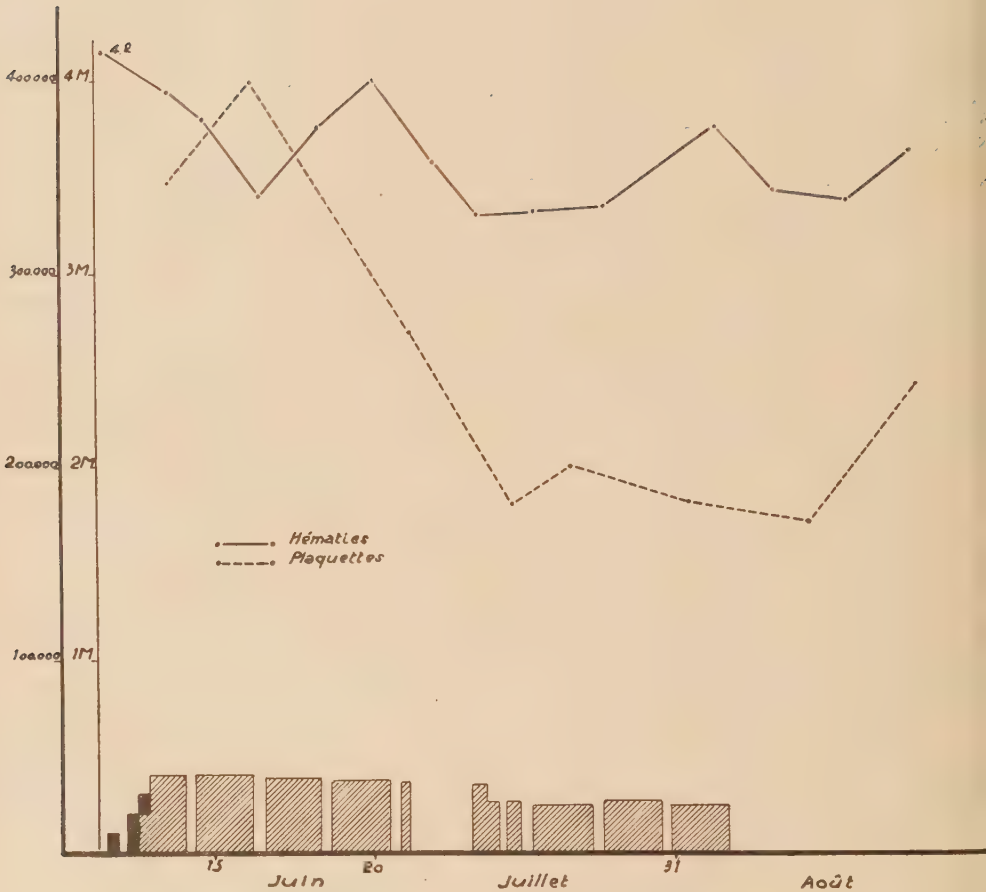
Cette étude a été conduite avec la plus extrême prudence. L'expérimentation chez l'animal avait déjà montré que la N-Désacétylthiocolchicine est aux doses usuelles pratiquement dépourvue d'effets pharmacodynamiques dangereux. Son action dominante est hématologique et bien remarquable, comme nous l'avons vu, par l'électivité de son action dépressive sur la série leucogranulocytaire.

Ces notions étaient bien acquises et la toxicité du produit semblait réellement très réduite. Ce n'est toutefois pas sans une grande appréhension que la N-Désacétylthiocolchicine a été utilisée chez l'homme. Les premiers malades traités ont été l'objet de précautions infinies et de multiples surveillances.

En fait, l'emploi de la N-Désacétylthiocolchicine en clinique humaine s'est révélé rapidement d'une innocuité suffisante pour que l'on put envisager de multiplier les traitements. Les données expérimentales ont été confirmées ; il n'a jamais été, à notre connaissance, rapporté d'effets pharmacologiques toxiques notables. Par contre, les manifestations hématologiques sont bien caractéristiques ; nous avons l'intention de les étudier de plus près.

I. — LES HÉMATIES

La lignée rouge semble chez l'homme très peu sensible à la N-Désacétylthiocolchicine. Le chiffre de globules rouges par mm^3 ne varie pas de façon appréciable au cours du traitement et dans la quasi-totalité des cas, c'est à une stabilité complète de la formule rouge qu'il faut conclure.



COURBE 1 : Traitement prolongé. Stabilité de la formule rouge. Légère diminution du nombre des plaquettes en fin de traitement

II. — LES THROMBOCYTES

La numération des plaquettes ne montre pas de variations plus importantes que celles habituellement observées chez un sujet normal. Il n'y a pas d'action dépressive nette et le taux des thrombocytes reste manifestement stable au cours des traitements de longue durée.

III. — LES LEUCOCYTES

C'est à leur propos que l'on observe des modifications notables. Ces modifications sont remarquables par leur électivité et surtout par leur caractère cyclique. En effet, l'étude quotidienne de la formule blanche d'un sujet traité montre successivement :

1. UNE HYPERLEUCOCYTOSE INITIALE

Elle est modérée et transitoire. Le chiffre des globules blancs s'élève de 1.000 à 3.000 éléments par mm³. Cette élévation est nette dès le deuxième ou troisième jour suivant la mise en œuvre d'un traitement quotidien par voie parentérale. La leucocytose s'élève vite, en flèche, marque un sommet et décroît ensuite rapidement (en règle vers la fin de la première semaine du traitement).

2. UNE CHUTE LEUCOCYTAIRE PROGRESSIVE

Elle fait ainsi suite à cette élévation initiale. Le chiffre des globules blancs revient à son point de départ au voisinage de la normale, puis continue régulièrement de décroître, aboutissant ainsi à une leucopénie manifeste et progressive.

3. UNE RÉPARATION SPONTANÉE

L'arrêt du traitement est toujours rapidement suivi d'un retour à la normale du chiffre des globules blancs. Cette normalisation est obtenue en quelques jours.

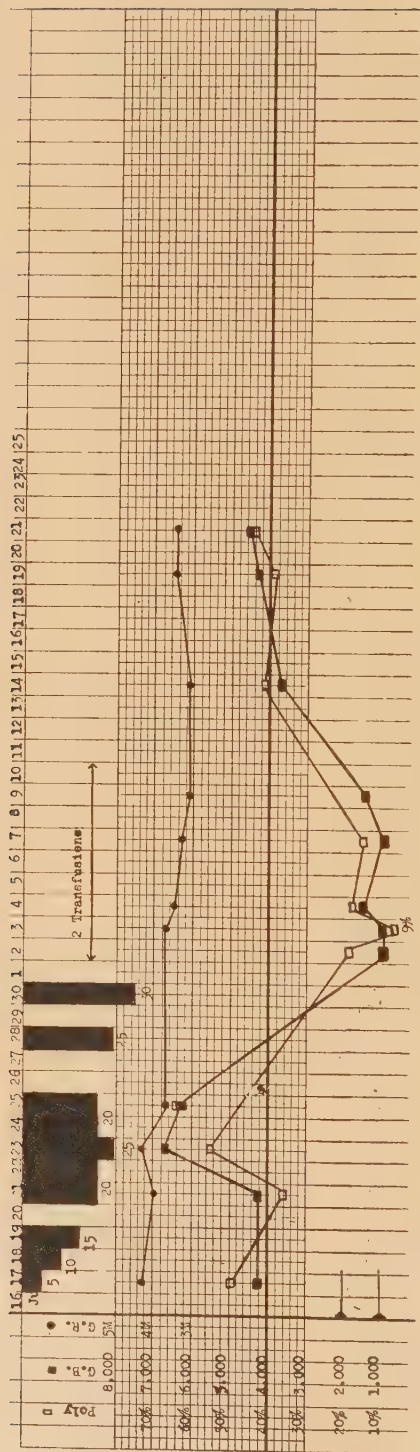
La courbe ci-jointe exprime clairement ces variations cycliques si remarquables de la leucocytose pendant et après le traitement (*courbe 2*).

4. L'ÉTUDE DE LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

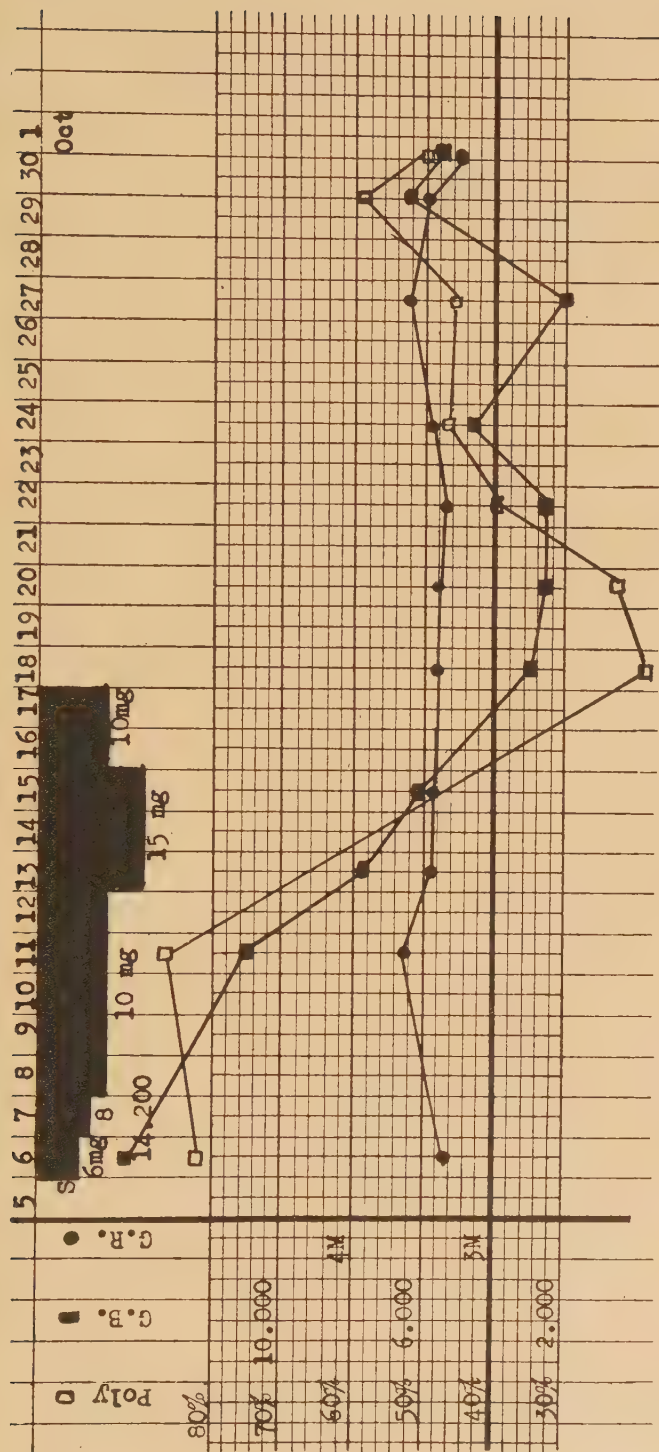
Elle révèle des variations non univoques :

a) Dans un nombre assez restreint de cas, la leucopénie apparaît essentiellement comme une granulopénie (*courbe 3*).

Comme dans l'exemple ci-dessus, les deux courbes, celle exprimant les variations du chiffre global des leucocytes et celle rendant compte du taux des polynucléaires, évoluent de façon sensiblement parallèle. Toutefois, ce type de modifications de la formule leucocytaire ne s'observe guère que chez le tiers environ des sujets traités.



Courbe 2 (Loup...) : Epithélioma de la langue. Aucun résultat. Traitement interrompu du fait des altérations de la formule blanche. Leucopénie très importante avec granulopénie parallèle. Installation progressive des troubles hématologiques. Deux transfusions par prudence. Réparation rapide des troubles dès l'arrêt du traitement. Stabilité de la formule rouge



COURBE 3: Homme de quarante-six ans. Maladie de Hodgkin avec adénopathie médiastinale. N-Désacétylthiocolchicine : 130 mg. Douleurs gastriques après chaque injection. Arrêt du traitement devant la leucopénie. Résultat nul. Chute leucocytaire importante mais progressive avec granulopénie parallèle en dépit d'un traitement à doses modérées. Réparation rapide et spontanée dès l'arrêt du traitement. Stabilité totale de la lignée rouge

b) Et le plus souvent, on constate une stabilité remarquable de cette formule leucocytaire contrastant parfois avec une leucopénie franche et invoquant une action dépressive de la N-Désacétylthiocolchicine sur la lignée granuleuse et sur la lignée lymphomononucléée. Il est à remarquer qu'aucune de ces deux types d'altérations de la formule leucocytaire ne semble liée à l'intensité de l'action leucopéniente.



COURBE 4 : Homme de quarante et un ans (obs. 54.2417). Réticulose. Traitement par la N-Désacétylthiocolchicine (135 mg) + radiothérapie. Résultats médiocres. Survie de quatre mois. Exemple très caractéristique des effets hématologiques souvent observés :

- Chute leucocytaire ici très importante mais suivie d'une réparation spontanée rapide
- Stabilité du taux des polynucléaires

La courbe 4 illustre bien cette deuxième variété d'altérations de la formule leucocytaire.

CHAPITRE IV

ÉTUDE CLINIQUE

I. — GÉNÉRALITÉS

LES MALADES — LE TRAITEMENT

A) LES MALADES

Nous avons repris un nombre important d'observations concernant des malades traités par la N-Désacétylthiocolchicine. Une grande partie de ces observations a été réunie à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif. Nous avons également tenu compte des malades traités par MARSON [89], LEVILLAIN [81], BASSET et MONTFORT [7 - 8 - 9], tous de Paris.

Certaines de ces observations ont déjà fait l'objet de publications et de premiers commentaires (HUGUENIN, TRUHAUT et SARACINO [66], TRUHAUT et SARACINO [122 - 123 - 124], MARSON [89]. Nous avons repris ces observations en disposant à leur sujet d'un recul appréciable ; nous faisons par ailleurs état d'observations encore inédites et d'un certain nombre de cas personnels.

Nous avons opéré un tri sévère parmi ces différentes observations en ne retenant que les malades au sujets desquels nous disposions de renseignements précis concernant la nature exacte de l'affection maligne, les modalités du traitement et l'évolution.

Au total, nous avons tenu compte de 196 malades, à savoir :

- 142 malades atteints d'affections d'origine épithéliale ;
- 54 malades atteints d'affections d'origine conjonctive.

Ils se répartissent de la manière suivante :

SUIVANT LE SEXE : 196

- hommes : 145
- femmes : 51

SUIVANT L'ÂGE :

	Hommes	Femmes	Total
— moins de 40 ans	14	7	21
— de 40 à 50 ans	28	9	37
— de 50 à 60 ans	55	14	69
— de 60 à 70 ans	28	16	44
— au delà de 70 ans	20	5	25
<i>Total :</i>	145	51	196

SUIVANT L'AFFECTION MALIGNE :

1° *D'origine épithéliale* : 126

— cancers de la lèvre et O.R.L.	57	4	61
— « digestifs	24	10	34
— « du sein		13	13
— « du poumon	12		12
— « du rein	4	1	5
— « de l'utérus		7	7
— « du testicule	3		3
— « du gland	1		1
— « de la thyroïde	1	1	2
— « de l'ovaire		1	1
— « de la vessie	1	1	2
<i>Total :</i>	104	38	142

2° *D'origine conjonctive* : 53

— leucémies myéloïdes	10	6	16
— leucémies lymphoïdes	4		4
— leucémies aiguës	4		4
— tumeurs lymphoïdes malignes	8	2	10
— leucosarcomatose	1		1
— affections réticulaires malignes	4		4
— sarcomes non hématologiques	1	1	2
— maladie de Kahler		1	1
— maladie de Brill-Symmers	2		2
— maladie de Hodgkin	6	3	9
	40	13	53

Nous insistons d'emblée sur le choix très particulier de ces maladies. Dans la totalité des cas, il s'agit d'affections malignes déjà largement évoluées, ayant subi plusieurs essais thérapeutiques antérieurs et habituellement considérés comme ne pouvant plus bénéficier des traitements classiques.

B) LE TRAITEMENT

La N-Désacétylthiocolchicine a d'abord été utilisée en solution dans des ampoules de 20 puis de 10 mg ; elle est actuellement présentée en poudre. Le traitement habituel comporte une série d'injections intramusculaires ou intraveineuses à raison d'une injection tous les jours ou tous les deux jours suivant l'état général du malade et la tolérance à cette chimiothérapie. La posologie initiale est faible, de l'ordre de 2,5 à 5 mg par injection. On s'efforce d'élever progressivement les doses unitaires pour atteindre une posologie comprise entre 10 et 20 mg, voire davantage.

Parfois les réactions focales ou les altérations hématologiques ont conduit à une diminution des doses ou à un espacement des injections. Enfin très souvent un traitement symptomatique associé a eu pour objectif d'atténuer les incidents du traitement. Il est variable suivant les expérimentateurs, mais comprend une vitaminothérapie B, PP, C à fortes doses ou l'usage du thymonucléate de soude.

La dose totale administrée a quelque peu variée ; il n'y a pas d'effet thérapeutique en dessous de 150 mg. La posologie totale habituelle est comprise entre 200 et 500 mg. En fait, nous pouvons distinguer parmi les malades traités trois grands types de conduite thérapeutique :

1° Un certain nombre de malades ont reçu la N-Désacétylthiocolchicine sans aucune autre thérapeutique anticancéreuse. C'est essentiellement le cas des premiers malades traités ; les résultats obtenus ont été intéressants mais incomplets. Ces sujets subissaient un traitement étalé sur quelques semaines puis interrompu. Pour améliorer ces premiers résultats, deux autres conduites thérapeutiques ont été envisagées.

2° C'est ainsi qu'un nombre important de malades a reçu, chaque fois que cela était possible, un traitement radiothérapique contemporain de la cure de N-Désacétylthiocolchicine.

3° Une troisième série de malades, enfin, a bénéficié d'un traitement prolongé en faisant suivre le traitement initial, dit d'attaque, par un traitement d'entretien. Celui-ci se pratique à raison de une ou deux injections hebdomadaires et au prix d'une surveillance hématologique régulière, peut être indéfiniment prolongé sans risque. Ce traitement d'entretien a été appliqué aux leucémies myéloïdes ainsi qu'à quelques affections d'origine épithéliale ou conjonctive.

II. — RÉSULTATS CLINIQUES D'ENSEMBLE

En introduction à cette étude, il faut rappeler les difficultés à l'expérimentation clinique en matière de cancérologie, et souligner à quel point les résultats sont d'interprétation délicate lorsqu'il s'agit d'un produit nouveau. Ces difficultés relèvent schématiquement de deux causes d'ailleurs associées.

1° D'une part, la nature évolutive même des affections malignes absolument déroutante, trop souvent imprévisible et échappant à une mesure rationnelle, interdit d'apprécier avec rigueur les résultats d'une thérapeutique car les aggravations ou les améliorations constatées ne sont que trop souvent liées à l'évolution propre de la maladie sans que l'on puisse toujours la rattacher à l'action thérapeutique. Le recul reste un des éléments essentiels pour juger la valeur d'un traitement anticancéreux. Dans le cas considéré, la N-Désacétylthiocolchicine est d'utilisation trop récente pour que ce critère fondamental soit respecté.

2° D'autre part, il faut tenir le plus grand compte des conditions d'utilisation du produit. Dans la très grande majorité des cas, il n'a été employé que chez des malades arrivés au stade terminal de leur évolution, lorsque toute autre thérapeutique était devenue parfaitement inefficace. Bien souvent, le malade meurt dans les jours ou les semaines qui suivent la mise en œuvre du traitement sans qu'il y ait, bien entendu, la moindre relation de cause à effet. Mais cette utilisation de la N-Désacétylthiocolchicine, comme « l'arme du désespoir », sur des malades mourants enlève toute valeur à un nombre considérable d'observations. On comprend, par ailleurs, que les cliniciens hésitent à utiliser, de préférence à des thérapeutiques classiques, ce nouvel antimitotique dans des conditions d'expérimentation parfaite, c'est-à-dire chez des malades porteurs d'une affection maligne au début et à l'exclusion de toute autre thérapeutique. Qui pourrait reprocher au médecin de se refuser à faire courir à son malade le risque d'un traitement peut-être inutile et de laisser passer l'heure d'une cure efficace.

On se doit donc honnêtement de souligner d'emblée le caractère partiel, incomplet, de l'étude clinique.

Nous avons regroupé au total 177 (182) malades traités par la N-Désacétylthiocolchicine. Le tableau ci-dessous exprime grossièrement les résultats d'ensemble :

Total	Arrêt pour intolérance	Résultats nuls ou faibles	Résultats favorables
196	27	91	78

Nous pouvons distinguer dans ces affections malignes, celles d'origine épithéliale et celles d'origine conjonctive. A savoir :

		Arrêt	Résultats nuls	Résultats favorables
Origine épithéliale	142	19	68	55
Origine conjonctive	54	8	23	23

A) AFFECTIONS MALIGNES D'ORIGINE CONJONCTIVE

Nous envisagerons tout d'abord le cas des leucémies et plus particulièrement celui des leucémies myéloïdes, puis ensuite l'ensemble des autres affections malignes d'origine conjonctive.

a) LEUCEMIES MYELOIDES

ESSAIS PRÉLIMINAIRES : TRAITEMENT DES LEUCÉMIES MYÉLOÏDES DU CHIEN PAR LA N-DÉSACÉTYLTHIOCOLCHICINE

Il nous a semblé intéressant, si curieux que cette parenthèse puisse paraître dans un chapitre consacré à la clinique humaine, de faire une brève mention des expérimentations thérapeutiques conduites chez le chien à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort par MM. BRION et FONTAINE [22].

Le produit est très mal toléré dans les leucoses lymphoblastiques où il entraîne rapidement la mort de l'animal, tandis que du point de vue hématologique on note la disparition progressive des éléments de la lignée myéloïde.

Par contre, dans les fréquentes leucémies myéloïdes du chien, un effet thérapeutique manifeste a été retrouvé avec une grande cons-

tance et il est remarquable que les résultats observés soient presque superposables à ceux obtenus en clinique humaine. L'affection chez l'animal est caractérisée, sur le plan symptomatique, par l'importance des tumeurs et, sur le plan évolutif, par une survie spontanée très brève de l'ordre en moyenne de quelques semaines et ne dépassant pas trois à quatre mois au maximum.

Sans entrer dans les détails, il convient de souligner que l'on observe au cours du traitement par la N-Désacétylthiocolchicine chez le chien, des faits proches de ceux retrouvés chez l'homme porteur de la même affection.

L'effet thérapeutique est ainsi spectaculaire et se manifeste sur l'état général, l'appétit et le poids, tandis que la splénomégalie régresse considérablement, que les tumeurs et les adénopathies diminuent de volume. L'hyperleucocytose, lorsqu'elle existe, se réduit jusqu'à un retour à la normale du nombre des leucocytes, tandis que l'on observe la diminution sensible du pourcentage des polynucléaires. Toutefois, il persiste des anomalies de la formule et notamment des éléments anormaux. Enfin, l'anémie se répare progressivement.

La répétition des injections entraîne des manifestations secondaires : malaises suivant l'infection et surtout à fortes doses, violentes douleurs qui semblent siéger au niveau des tumeurs, des organes hématopoïétiques et des articulations.

L'amélioration thérapeutique n'est pas définitive et l'arrêt du traitement est rapidement suivi d'une reprise évolutive du processus leucémique. Un traitement d'entretien permet de prolonger l'amélioration, mais l'on observe une accoutumance croissante qu'objective facilement la répétition des formules sanguines. On est ainsi conduit à augmenter les doses dans des limites telles que l'on dépasse le seuil de tolérance.

Finalement, la mort des animaux survient soit du fait d'une complication, soit du fait d'une reprise évolutive du processus leucosique résistant au traitement même à forte dose.

Il n'en reste pas moins que des améliorations spectaculaires ont été observées et que chez plusieurs animaux traités on note des survies dépassant nettement un an. Ce résultat est remarquable si l'on tient compte de l'évolution spontanée vers la mort en quelques semaines.

ETUDE CLINIQUE CHEZ L'HOMME

Nous avons pu grouper 17 observations de leucémies myéloïdes traitées par la N-Désacétylthiocolchicine. Les résultats globaux peu-

vent sembler décevants, puisque nous ne trouvons que 9 résultats favorables, soit 66 %. En réalité, ces 17 observations méritent d'être analysées et il faut tenir compte de l'inexpérience des premiers utilisateurs et surtout du fait que plusieurs fois la N-Désacétylthio-colchicine a été utilisée chez des moribonds.

Au total, sur 17 leucémies myéloïdes nous ne trouvons qu'un échec ; le malade reçut 160 mg du produit en deux semaines sans en tirer aucun bénéfice ni clinique, ni hématologique. Sous traitement même, sa leucocytose s'éleva de 238.000 éléments par cm^3 à 290.000. Il convient de remarquer qu'il s'agissait d'une leucémie en poussée leucoblastique et en très mauvais état général et que, par ailleurs, cette élévation initiale de la leucocytose est une réaction habituelle qui commande la poursuite du traitement et une élévation des doses. Mais ce premier résultat paradoxal a entraîné l'interruption de la thérapeutique.

A propos des 6 autres observations, il convient de faire certaines remarques qui sont parfaitement susceptibles d'expliquer ces échecs apparents :

1° Chez 3 malades, le traitement a été mis en œuvre à une phase toute terminale de l'évolution, chez des mourants. Le décès est survenu trois, six et dix jours après le début du traitement qui ne saurait être considéré comme responsable de l'évolution fatale, compte tenu de l'état clinique et hématologique des malades au début du traitement.

Encore convient-il de remarquer que sur le plan hématologique des résultats très nets avaient été obtenus, voici des chiffres :

- un malade reçoit 70 mg en cinq jours ; la leucocytose s'abaisse de 400.000 à 100.000 éléments par mm^3 le jour de sa mort ;
- chez un autre, la leucocytose initiale est à 280.000 ; il est traité dix jours (100 mg) et la formule sanguine montre 43.000 éléments blancs ;
- le troisième reçoit 150 mg et la formule blanche tombe de 19.000 à 2.600 éléments.

2° Chez trois autres malades, le traitement fut interrompu pour des raisons diverses, notamment pour des états de choc important avec réactions thermiques chez deux d'entre eux. Il s'agissait des premiers malades traités par la N-Désacétylthiocolchicine à une période où l'on connaissait assez mal le produit. On peut d'ailleurs regretter que le traitement n'ait pas été poursuivi car ces 3 observations font mention de résultats cliniques favorables appréciés en particulier par une nette régression de la splénomégalie. L'amélioration hématologique fut également manifeste et rapide. La leucocytose

Tableau V

	<i>Début connu de la maladie</i>	<i>Poussées évolutives antérieures Traitement appliqué Résultats Durée des rémissions</i>	<i>Traitement par la N-Désacétylthiocolchicine Résultats</i>	<i>Survie après mise en œuvre du traitement par la N-Désacétylthiocolchicine</i>
H 46 ans	?	?	160 mg Amélioration +++	Evolution ignorée
F 54 ans	?	?	650 mg +++ E.G. ++ Rate normale F.S. normale	Evolution ultérieure ignorée
H 55 ans (52.6060)	Novembre 1952	Novembre 1952 Radiothérapie +++ 8 mois Août 1953 p.32 +++ 2 mois Octobre 1953 Radiothérapie ++ 4 mois	Mai 1954 +++ Juin 1954 +++ > 1 g	Pas de traitement d'entretien 4 mois
H 29 ans (54.4733)	Février 1953	Février 1953 Radiothérapie ++ 1 an Février 1954 Radiothérapie + 3 mois Juin 1954	Octobre 1954 En poussée aiguë +++ > 3 g	Traitement d'entretien 6 mois

H 25 ans (55.1290)	Septembre 1954	—	Mars 1955 +++ > 3 g	Rate normale F.S. normale	Traitement d'entretien 17 mois
F 72 ans (54.5291)	Début 1953	Début 1953 Radiothérapie ++ 6 mois	Octobre 1954 +++ > 7 g		Traitement d'entretien 29 mois
		Fin 1953 Radiothérapie ++ 1 an			
		Septembre 1954 Radiothérapie 0			
H 48 ans	Septembre 1955	Octobre-novembre 1956 Radiothérapie +++ 6 mois	Avril 1957 +++		Traitement d'entretien depuis 11 mois En vie Actuellement : — E.G. +++ — Rate à peine palpable — F.S. normale — Moelle osseuse normale
F 45 ans	Avril 1954	Avril 1954 Radiothérapie +++ 6 mois	Octobre à décembre 1955 +++ Rate normale F.S. sub-normale E.G. bon		8 mois Traitement d'entretien par le Myleran après la N.D.T.
		Octobre 1954 P.32 +++ 8 mois			
		Septembre 1955 P.32 +			
		1 mois			

Tableau V (Suite)

Début connu de la maladie	Poussées évolutives antérieures Traitement appliqué Résultats Durée des rémissions	Traitement par la N-Désacétylthiocolchicine Résultats	Survie après mise en œuvre du traitement par la N-Désacétylthiocolchicine
H 53 ans (555)	Janvier 1954 Radiothérapie +++ 5 mois Avril 1955 Radiothérapie +++ 4 mois Mars 1955 Radiothérapie +++ 2 mois Mai 1955 Radiothérapie osseuse + 4 mois	Juin 1956 +++ > 3 g	Traitement d'entretien 1 an Puis : arrêt de la N.D.T. et traitement par Myle- ran Actuellement : en vie (de- puis 18 mois)

tombe avec 225 mg de 220.000 à 50.000 éléments par mm³, avec 100 mg de 95.000 à 38.000 éléments. Chez un troisième malade, 25 mg seulement sont responsables en cinq jours d'une chute manifeste : 500.000 à 330.000 éléments par mm³.

En toute honnêteté, ces 6 observations ne peuvent pas être portées à l'actif du produit, mais il est intéressant de noter qu'en dépit d'un traitement très bref, on observe chez ces 6 malades une réponse hématologique manifeste et trois fois une amélioration clinique nette.

Dix autres malades, par contre, ont indiscutablement bénéficié du traitement. La N-Désacétylthiocolchicine a permis chez eux d'obtenir des résultats spectaculaires.

On observe en effet avec des doses de 100 à 400 mg et dans des délais compris entre dix jours et un mois, une amélioration considérable tant clinique qu'hématologique. Ces résultats sont d'autant plus brillants que chez 6 au moins de ces 10 malades, il s'agissait de leucémies évoluant depuis plus de deux ans et ayant déjà présenté plusieurs poussées évolutives traitées. La radiothérapie splénique ou le phosphore radioactif avaient été utilisés plusieurs fois et l'épuisement de leurs effets devenait manifeste. Ce sont des résultats presque inédits qui ont été obtenus avec la N-Désacétylthiocolchicine.

Par ailleurs, la pratique d'un traitement d'entretien qui est bien toléré a été rapidement acquise et a permis d'obtenir des rémissions de très longue durée. Toutefois, il faut noter que les rechutes sont la règle en dépit du traitement d'entretien ; après des délais variables, une nouvelle poussée évolutive ou un accident intercurrent vient enlever les malades.

Au total, des survies de plusieurs mois et au maximum de vingt-neuf mois sont à retenir *chez des malades qui ne semblaient plus pouvoir bénéficier des thérapeutiques classiques*.

Le tableau ci-contre illustre les antécédents de ces malades, l'épuisement progressif des thérapeutiques radiothérapiques et les résultats obtenus par la N-Désacétylthiocolchicine.

Le *tableau V* illustre clairement l'évolution générale de 10 leucémies et permet de comparer les résultats obtenus avec les thérapeutiques classiques et avec la N-Désacétylthiocolchicine. Ils expriment trois faits qui nous semblent fondamentaux :

- 1° d'une part la possibilité d'obtenir une nouvelle rémission d'excellente qualité chez des malades déjà traités et chez lesquels la radio-résistance était installée ;
- 2° d'autre part, la rapide installation de la rémission ;
- 3° enfin la durée importante de ces rémissions lorsque l'on met en œuvre un traitement d'entretien.

ANALYSE DES RESULTATS OBTENUS
DANS LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES MYELOIDES

Nous envisagerons tout d'abord les résultats cliniquement appréciables puis les résultats hématologiques irréfutables dans leur sécheresse numérique.

1. ACTION SUR LES SIGNES GÉNÉRAUX ET LA SPLÉNOMÉGALIE

L'action de la N-Désacétylthiocolchicine sur les phénomènes généraux accompagnant les poussées évolutives de la maladie est toujours très nette. En quelques semaines, l'asthénie se répare, l'appétit revient, la courbe de poids s'élève et l'effet psychologique obtenu est remarquable. Cette amélioration clinique est constante et va de pair avec l'amélioration hématologique ; elle est souvent si nette qu'elle peut fournir au malade l'illusion d'une guérison complète. Elle se manifeste, de plus, chez des sujets en très mauvais état général. Une observation illustre bien cette action spectaculaire chez un malade en poussée évolutive terminale aiguë :

Il s'agit d'un homme de vingt-huit ans (I.G.R. - 54.4734) suivi depuis dix-huit mois pour leucémie myéloïde. A deux reprises, on avait dû recourir à la radiothérapie splénique puis, à l'occasion d'une nouvelle récurrence, il reçoit en deux fois 11 mc de P.32 qui n'ont qu'un effet transitoire. On entreprend alors un traitement par la N-Désacétylthiocolchicine dans des conditions dramatiques : l'état général est sévèrement atteint (fièvre désarticulée avec des sommets à 39° et même 40°, énorme splénomégalie, quelques pétéchies, gros signes bucco-pharyngés). La formule sanguine montre une anémie sévère à 1.920.000, une leucocytose à 460.000 avec 72 % de formes anormales.

Après quinze jours de traitement, la température revenait à la normale, les signes cutané-muqueux avaient disparu, la splénomégalie avait nettement régressé. L'amélioration hématologique était nette, mais il a fallu deux mois de traitement pour ramener à la normale la leucocytose tandis qu'il persistait toujours près de 50 % d'éléments jeunes.

Ainsi dans cette forme sévère à évolution très aiguë, une amélioration considérable a été obtenue, mais en dépit d'un traitement d'entretien le malade décédait au cours d'une rechute irréductible après six mois d'une survie inespérée.

Il est à noter que dans plusieurs observations, comme dans celle-ci, la fièvre si fréquente est un symptôme qui obéit particulièrement bien au seul traitement par la N-Désacétylthiocolchicine.

D'autre part, le symptôme très particulier que constitue la splénomégalie fournit un test objectif qui permet facilement de suivre l'action du traitement. Cette action se manifeste de façon presque constante quelle que soit l'importance du volume initial de la rate ; elle est évidente dès les premiers jours du traitement et semble évoluer parallèlement à l'amélioration hématologique. La splénomégalie initiale peut régresser presque complètement et la rate peut parfois même n'être plus palpable sous les fausses côtes.

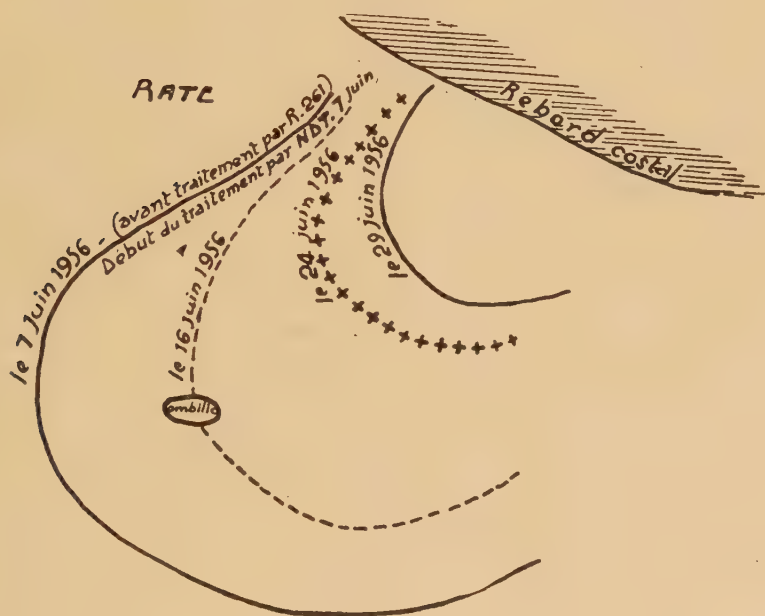


SCHÉMA 5

Régression rapide de la splénomégalie dès la mise en œuvre du traitement

Il convient, à ce propos, de signaler ici l'ensemble des phénomènes qui s'observe habituellement dans les jours qui suivent la mise en œuvre du traitement. Il s'agit de signes généraux souvent impressionnants, caractérisés par des frissons, une hyperthermie avec tachycardie. On observe des sueurs profuses chez un malade angoissé, lipothymique et se plaignant d'algies multiples. Ces phénomènes s'estompent en quelques heures après l'injection mais peuvent se renouveler plusieurs fois au cours des premiers jours du traitement.

C'est ainsi que l'un des premiers malades traités (I.G.R. - obs. 54.5291), un homme âgé de soixante-douze ans, reçut le premier jour 10 mg intraveineux très bien tolérés, mais le lendemain une injection de 15 mg déclenchait brutalement un état alarmant où dominait les signes de « choc » : chute tensionnelle et pincement de la différentielle, refroidissements des extrémités, tremblement généralisé et élévation thermique, vives lombalgies et grande angoisse. Ces troubles s'amendaient en quelques heures. Puis l'on constatait que la leucocytose s'élevait de 111.000 à 167.000 en l'espace de six jours, pendant lesquels on interrompit le traitement. On refaisait alors une injection de 10 mg et le lendemain la leucocytose n'était plus qu'à 66.000. Huit jours plus tard, à raison d'une injection quotidienne de 10 mg bien supportée, l'énorme splénomégalie avait disparu et la leucocytose était à 12.000.

L'ensemble de ces manifestations a été désigné sous le nom de « crise » (TRUHAUT et SARACINO [123]) et la comparaison avec l'homonyme des maladies infectieuses cycliques est d'autant plus justifiée que l'on assiste en quelques heures à une amélioration considérable ; le malade a la stupéfaction de ne plus retrouver l'énorme masse qui déformait son hypocondre gauche, la rate ayant diminué de moitié ou des deux tiers ; l'hématologiste est, de son côté, stupéfait d'enregistrer en quelques heures une chute leucocytaire importante dépassant parfois 100.000 éléments par mm^3 . L'intensité de cette « crise » semble bien liée à l'importance de la chute leucocytaire et, partant, à la posologie employée.

— Chez le malade n° 54.4734 (I.G.R.) dont la leucocytose avant traitement s'élevait à 400.000 éléments par mm^3 , les doses unitaires supérieures à 20 mg furent au début difficilement tolérées. Une injection de 30 mg déclencha deux heures plus tard un malaise sévère avec un grand frisson, des courbatures et d'intenses arthralgies. L'examen hématologique pratiqué quelques heures plus tard montrait une chute brutale de plus de 100.000 leucocytes.

Mais par la suite, la tolérance au produit s'accrut nettement ; le malade put recevoir sans trouble des injections unitaires supérieures à 20 mg et l'on put lui administrer jusqu'à 55 mg par jour en injections fractionnées.

— Chez le malade n° 54.5291 (I.G.R.), la « crise » est beaucoup plus discrète et se réduit à une pesanteur discrètement douloureuse de l'hypocondre gauche, tandis que le malade accuse un léger malaise avec quelques frissons. La chute leucocytaire est d'ailleurs réduite, de l'ordre de 15 à 20.000 globules blancs.

— C'est ainsi que le malade n° 54.4733 (I.G.R.) descendit par paliers de plus de 500.000 leucocytes aux environs de 40.000 en cinq crises espacées sur dix jours.

Il semble d'ailleurs parfaitement inutile de rechercher un effet thérapeutique aussi brutal ; il y a donc lieu d'éviter au début du traitement des doses de charge.

Au total, la symptomatologie de ces signes généraux est plus impressionnante que grave. Leur signification a été discutée mais il est possible qu'elle relève d'une lyse cellulaire brutale et qu'elle s'apparente ainsi au choc caryoclasique.

2. RÉSULTATS HÉMATOLOGIQUES

C'est l'évolution hématologique qui est la plus éloquente et la plus lourde de signification.

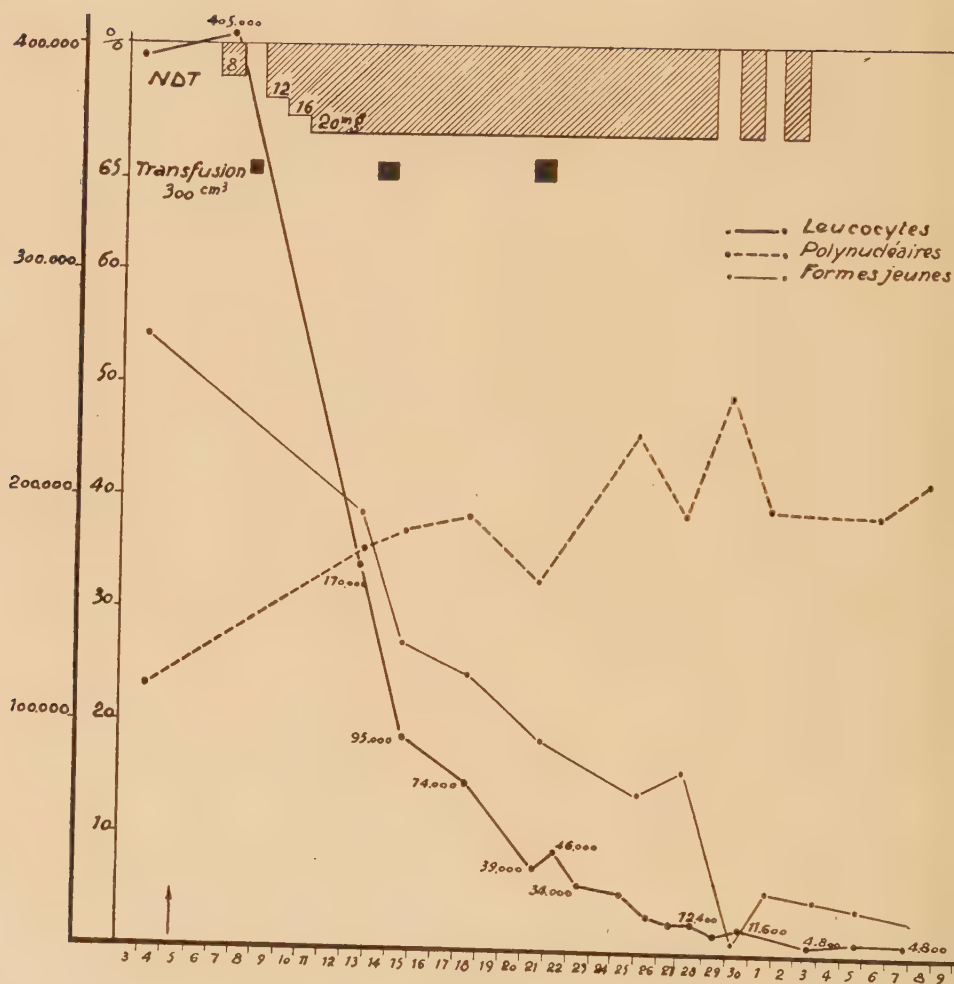
A) Action sur les leucocytes :

L'action leucopéniente se manifeste ici pleinement et l'on observe de manière assez univoque les phénomènes suivants :

a) Une hyperleucocytose initiale durant de deux à six jours. Elle ne s'accompagne d'aucun signe clinique d'aggravation. Elle est d'importance variable, souvent nette et parfois même considérable, le nombre des éléments blancs pouvant augmenter de plus de 100.000 par mm^3 . Tel malade passe en quatre jours de 412.000 à 517.000 leucocytes, tel autre de 102.000 à 167.000 dans les mêmes délais. On comprend la surprise et même l'anxiété des premiers utilisateurs devant ces résultats paradoxaux.

b) Une chute leucocytaire progressive lui succède. On observe souvent une chute initiale très brutale qui s'accompagne alors des manifestations bruyantes que nous avons décrites sous le nom de « crise » ; deux, trois ou quatre crises peuvent ainsi se succéder, chacune correspondant à un effondrement de la leucocytose. Puis lorsque le nombre des leucocytes est descendu entre 30 et 50.000, l'amélioration se ralentit, la courbe se rapproche progressivement de l'horizontale et il faut habituellement plusieurs semaines pour que le nombre des globules blancs revienne au voisinage de la normale. La rapidité de cette normalisation est variable ; si elle a pu parfois être obtenue en dix à quinze jours, elle demande le plus souvent quatre à six semaines, voire plus rarement deux mois. Elle exige également des doses assez variables suivant les malades, comprises en règle entre 200 et 600 mg du produit à raison d'une injection quotidienne.

Il convient par ailleurs de remarquer que cette chute leucocytaire ne procède pas toujours de façon progressive mais qu'elle marque souvent des arrêts en plateau pendant quelques jours ; on peut même observer des élévations transitoires non négligeables de la leucocy-



COURBE 6
Leucémie myéloïde : traitement d'attaque

tose. Puis, soudain, sans que l'on ait toujours été obligés de modifier la posologie, l'action leucopéniente se manifeste de nouveau. Ces faits sont évidemment essentiels à connaître : ils sont fréquents et en les ignorant on risquerait de conclure trop vite à une efficacité incomplète du produit.

Parallèlement à cette leucopénie progressive, la formule leucocytaire s'améliore considérablement, les modifications se font dans des sens variables suivant les séries considérées, traduisant bien le ralentissement important de la prolifération systématisée granuloblastique qui caractérise la maladie.

— En ce qui concerne les granulocytes, leur pourcentage global diminue assez nettement, encore convient-il de rappeler qu'habituellement :

- le pourcentage des polynucléaires s'élève et revient à un chiffre voisin de la normale ;
- le pourcentage des formes jeunes varie en sens inverse et tend vers 0 sans que leur disparition soit toujours totale.

L'aspect des granulocytes se modifie par ailleurs : les granulations toxiques, longtemps présentes, finissent par disparaître plus ou moins complètement. Au total, on note le plus souvent après un traitement suffisant, une discrète polynucléose avec un taux anormalement élevé de polynucléaires basophiles et de myélocytes basophiles.

— Parallèlement, on assiste à une élévation progressive du taux des lymphocytes et des mononucléaires qui étaient en règle très inférieurs à la normale.

B) Action sur les hématies :

Elles subissent peu de modifications, le plus souvent leur numération reste stable et il existe une différence d'évolution frappante entre la courbe des globules blancs et celle des globules rouges. De plus, dans les formes avec anémie, on a nettement l'impression que le produit favorise la réparation hématique. Certes, ces malades ont toujours bénéficié d'une thérapeutique symptomatique associée : extrait de foie, vitamine B₁₂ et surtout transfusions ; en tous cas, la N-Désacétylthiocolchicine n'a nullement entravé la correction de l'anémie, bien au contraire. Il faut par ailleurs rappeler que c'est chez les leucémiques que les traitements les plus longs (certains de plus d'un an) ont été pratiqués avec des doses totales de 3 à 6 g et même davantage. Les formules sanguines ont toujours été régulièrement surveillées sans que l'on ait jamais mis en évidence la moindre toxicité de la N-Désacétylthiocolchicine vis-à-vis de la lignée rouge.

C) *Action sur les plaquettes :*

Elles sont également peu modifiées au cours du traitement, même le plus prolongé. Il n'a jamais été constaté de thrombo-cyclopénies importantes, bien plus, la N-Désacétylthiocolchicine semble favoriser la réparation des thrombopénies antérieures au traitement.

Nous citerons en exemple le cas d'un malade dont l'observation a été rapportée par HUGUENIN, TRUHAUT et SARACINO (IGR - 54.5291). Au cours d'une irradiation splénique chez un leucémique, un syndrome purpurique fit rechercher et découvrir une thrombopénie à 40.000. Le traitement par la N-Désacétylthiocolchicine est alors entrepris et entraîna une amélioration clinique et hématologique importante du syndrome leucémique. Parallèlement, on assista à la disparition du purpura et à la réparation de la thrombopénie.

Enfin, la surveillance régulière au cours des traitements prolongés n'a pas montré d'altérations importantes de la lignée thrombocytaire et la N-Désacétylthiocolchicine semble bien dépourvue de toute toxicité vis-à-vis des plaquettes.

D) *Action sur la moelle osseuse :*

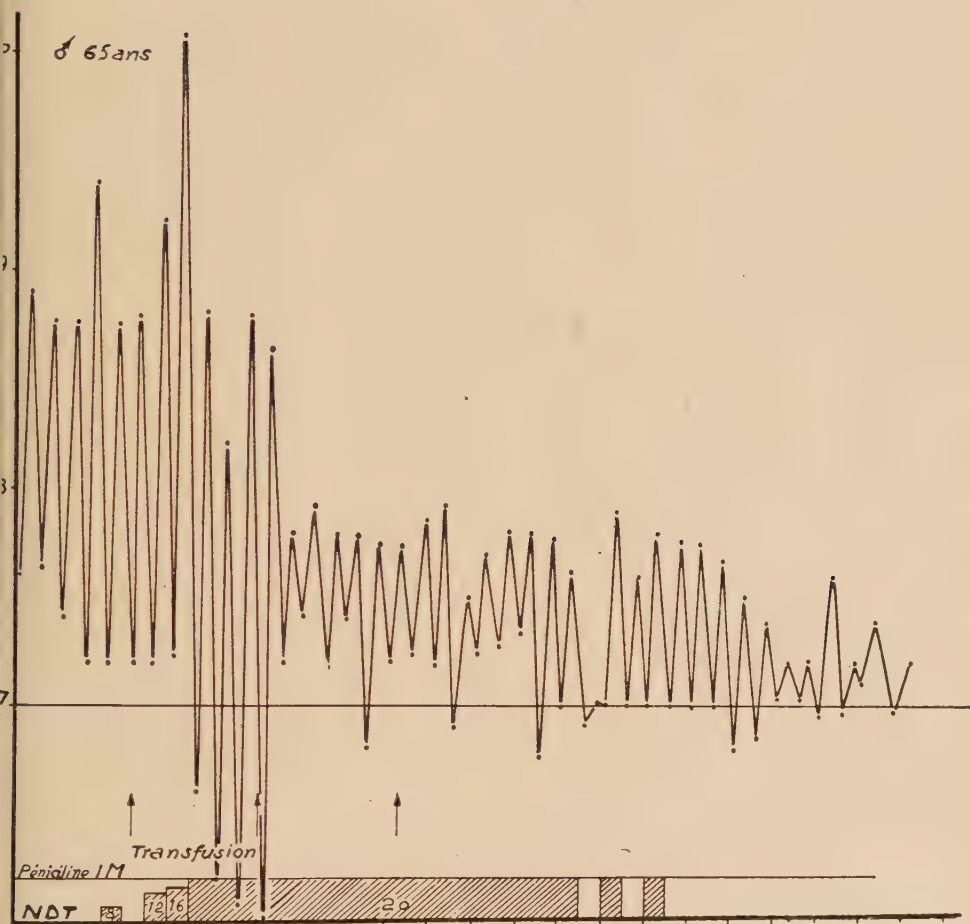
Cette action est assez discrète aux doses utilisées et se révèle beaucoup moins manifeste que sur la formule sanguine. L'accumulation des mitoses n'est pas très appréciable. La richesse de la lame en éléments cellulaires est peu modifiée, la proportion des différentes cellules entre elles varie quelque peu dans un sens favorable mais dans des limites assez réduites.

Par contre, les formes tumorales ont tendance à diminuer et parfois même à disparaître presque complètement en même temps que diminuent assez nettement le nombre de formes jeunes (HUGUENIN, TRUHAUT, SARACINO [66]).

On s'explique ainsi que, même dans les cas où l'on obtient une leucopénie marquée, la rechute hématologique suit de peu l'arrêt du traitement.

La N-Désacétylthiocolchicine semble ainsi un traitement purement symptomatique des leucémies myéloïdes puisqu'elle apparaît incapable d'agir sur le dérèglement médullaire et sur le processus morbide initial.

En conclusion, le traitement même prolongé est parfaitement bien toléré sur le plan hématologique ; à l'exception de la lignée granulueuse, il n'y a pas d'effets secondaires à craindre contrairement à ce que l'on observe si fréquemment avec d'autres substances utilisées dans la chimiothérapie des leucémies myéloïdes.



COURBE 7

Régularisation progressive d'une courbe thermique désarticulée, chez un sujet présentant une leucémie myéloïde. Amélioration clinique et hématologique parallèle

3. EVOLUTION

L'étude de l'évolution des leucémies myéloïdes traitées nous conduit à envisager rapidement l'historique des traitements par la N-Désacétylthiocolchicine.

En effet, dans les tout premiers cas, on se contentait d'obtenir le retour de la formule sanguine à la normale et on arrêta le traitement une fois l'amélioration clinique et hématologique obtenue. Si l'on tient compte du mode d'action purement symptomatique du produit, on s'explique sans peine que la rechute hématologique soit inévitable à plus ou moins bref délai. Une nouvelle cure se révélait encore efficace et était suivie d'une nouvelle rechute.

Nous citerons l'exemple d'un des premiers malades traités :

Le Bo... (n° 52.6060 - I.G.R.), qui présentait une leucémie myéloïde déjà traitée plusieurs fois par radiothérapie. En mai 1954, à l'occasion d'une poussée évolutive avec 75.000 leucocytes, il est traité pendant six jours et reçoit 160 mg de N-Désacétylthiocolchicine ; sa leucocytose s'abaisse à 12.000 et les formes jeunes voient leur pourcentage s'abaisser de façon sensible. Le malade indocile et se sentant transformé, refuse la poursuite du traitement.

Mais le 10 juin suivant, il se fait réhospitaliser car il se sent de nouveau fatigué ; la splénomégalie est réapparue et la leucocytose qui est à 26.000 s'élève vite jusqu'à 62.000, tandis que la proportion des formes anormales s'élève considérablement. Pour des raisons d'approvisionnement, le malade n'est traité qu'à faibles doses et il faut vingt jours pour que la leucocytose revienne à 4.000 éléments avec disparition presque complète des éléments anormaux. Le traitement avait été toléré d'une façon assez satisfaisante bien que le malade ait accusé après chaque injection quelques nausées et de vives douleurs lombaires sans aucun signe clinique ou biologique d'atteinte rénale. Le 13 juillet 1954, le malade sort avec une formule sensiblement normale et une rate non palpable.

Mais dès le 12 août, il était de nouveau hospitalisé en poussée évolutive. Faute de produit, il ne fut pas possible d'entreprendre un nouveau traitement par la N-Désacétylthiocolchicine ; une roentgenthérapie splénique se montra inefficace et le malade décédait quelques jours plus tard.

Ainsi, la nécessité d'un traitement d'entretien fut clairement démontrée par ces premiers résultats. Ce traitement a en effet permis d'obtenir des rémissions de longue durée. Sa tolérance fut toujours très satisfaisante en dépit des doses totales considérables employées.

Malheureusement, l'action si manifeste de la N-Désacétylthiocolchicine semble progressivement s'épuiser, on voit après des mois et parfois plus d'une année de stabilité s'élever à nouveau la leucocytose et réapparaître les formes anormales. L'augmentation de la poso-

logie peut être longtemps suivie d'un succès net puis une véritable résistance s'installe ; c'est alors une rechute manifeste hématologique puis clinique qui emporte le malade.

On observe donc ici des phénomènes absolument comparables à ceux déjà notés avec d'autres substances chimiques également très efficaces dans les leucémies myéloïdes. Quelles sont les causes de cette résistance secondaire ? Pourquoi la prolifération granuleuse stoppée pendant des mois reprend-elle son cours inévitable ? On bute ici sur un problème bien délicat et qui n'est nullement l'apanage de la N-Désacétylthiocolchicine.

*INCIDENTS ET ACCIDENTS DU TRAITEMENT
TOLERANCE DU PRODUIT
AU COURS DES TRAITEMENTS PROLONGES*

Il est intéressant d'envisager la tolérance du produit dans le cas des leucémies myéloïdes, d'une part du fait des doses unitaires souvent assez fortes qui ont été employées, d'autre part du fait de la durée très prolongée de certains traitements.

Les accidents observés ne sont pas très différents de ceux notés au cours des autres traitements pour des affections néoplasiques malignes. Encore convient-il de remarquer d'une part que l'action leucopéniante si fréquente ailleurs est ici à la base même du traitement et ne constitue donc nullement un obstacle, et d'autre part que les incidents à type de choc fébrile sont assez fréquents. Nous les avons rapidement décrits sous le nom de « crise ». Ils s'observent essentiellement au début du traitement et nous avons vu qu'ils étaient contemporains de chutes leucocytaires brutales.

Cliniquement, ils revêtent des aspects assez variables. Nous distinguerons trois éléments qui peuvent s'observer isolément à des degrés divers et qui peuvent s'associer :

1. DES DOULEURS

Elles sont très fréquemment retrouvées, dans près des 2/3 des cas. Il s'agit essentiellement de douleurs diffuses à type de courbatures avec souvent une localisation lombaire élective. L'aspirine semble efficace à leur égard. Les douleurs spléniques semblent moins fréquentes mais peuvent être très vives et vont habituellement de pair avec une régression parfois incroyablement brutale du volume de la

rate. Certains malades, enfin, se sont plaint de vives arthralgies sans aucun signe clinique ou radiologique d'atteinte articulaire ou péri-articulaire.

2. LA FIÈVRE

Elle est également fréquente après les premières injections. Il s'agit au maximum d'un grand frisson avec élévation brusque de la température à 39° ou 40°, mais souvent cette hyperthermie reste modérée.

3. LE CHOC ENFIN

Où dominant le collapsus avec chute tensionnelle nette, pouls petit, refroidissement des extrémités, accélération du rythme respiratoire, lipothymies. Là encore, tous les degrés existent, mais il n'a jamais été signalé de choc irréversible ou même très grave. Les antihistaminiques de synthèse atténuent notablement ces réactions.

Ces différents accidents s'observent habituellement dans les heures qui suivent l'injection et cèdent spontanément en quelques heures. Toutes les associations sont possibles, notamment le frisson avec fièvre et tendance au collapsus et la poussée hyperthermique avec douleurs diffuses. Ils sont d'intensité fort inégale et si les manifestations sont parfois impressionnantes, elles sont ailleurs discrètes, réduites à un simple malaise passager. Il est à remarquer que ces accidents n'apparaissent qu'au-dessus d'une certaine dose seuil, habituellement entre 10 et 20 mg. Enfin, ces incidents tendent à s'atténuer dans leur intensité tandis que la dose seuil qui les déclenche s'élève, si bien qu'après les premiers jours du traitement on les voit disparaître et il est alors possible d'utiliser des doses quotidiennes fortes, quitte à les fractionner en plusieurs injections.

La connaissance de ces incidents est importante puisqu'elle contre-indique au début du traitement des doses de charge et justifie une certaine prudence, pour tâter la susceptibilité du malade.

Les autres incidents observés ne semblent pas particuliers aux leucémies myéloïdes. Certains malades accusent un état nauséux passager.

L'alopecie a été signalée une fois, d'ailleurs passagère. Une malade a fait en cours de traitement un érythème noueux sans gravité.

Il est enfin intéressant de souligner que plusieurs malades ont été traités de façon ininterrompue pendant des mois, voire plus d'une

année, en recevant des doses totales de 4 à 6 mg de N-Désacétylthiocolchicine sans que cet usage prolongé ait fait apparaître la moindre toxicité et sans qu'il semble y avoir d'accumulation importante.

La tolérance hématologique est tout à fait satisfaisante et il n'y a pas, même après traitement prolongé, d'aplasie médullaire.

De plus, les bilans répétés hépatiques ou rénaux n'ont révélé aucune atteinte décelable. La surveillance cardio-vasculaire n'a révélé aucune anomalie et l'on n'a jamais signalé l'apparition de symptômes neurologiques anormaux chez des sujets traités au long cours.

En conclusion à cette étude, nous ferons état d'une observation encore inédite et qui nous semble mériter attention.

La maladie de M. C... (obs. n° 55.5828 - I.G.R.) est découverte en janvier 1954 à l'occasion d'une poussée évolutive jugulée par la radiothérapie splénique. En deux ans et demi, de janvier 1954 à juin 1956, on assiste à cinq poussées évolutives successives que traduisent une atteinte sévère de l'état général, une augmentation importante du volume splénique, des altérations très nettes de la formule sanguine avec hyperleucocytose et pourcentage élevé de cellules anormales. Les quatre premières poussées furent traitées avec succès, tant sur le plan clinique qu'hématologique, par radiothérapie splénique. Une tentative de radiothérapie osseuse se solda par contre par un échec. Mais chaque fois, les rémissions ne dépassaient guère trois ou quatre mois, la remontée leucocytaire annonçait alors la rechute clinique.

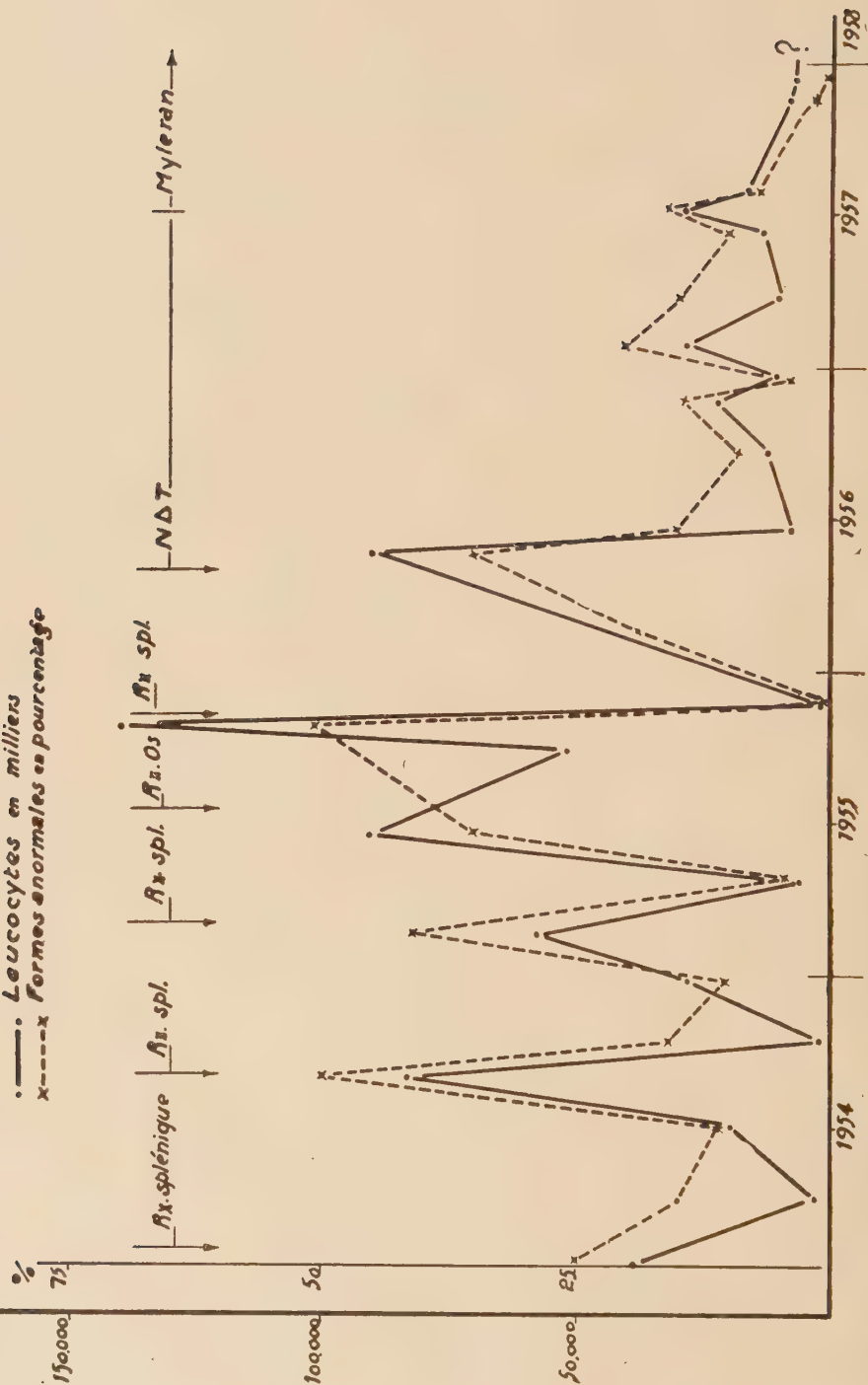
Dans ces conditions, en mai 1956, à l'occasion de la cinquième poussée, on entreprend un traitement par la N-Désacétylthiocolchicine. Les résultats immédiats sont brillants et une thérapeutique d'entretien est mise en œuvre à partir de juin 1956. L'amélioration persiste et en septembre le malade reprend une activité à mi-temps. La posologie du traitement d'entretien est réglée en fonction des variations de la formule sanguine qui amorce deux poussées d'hyperleucocytose qu'une élévation des doses jugule facilement. Durant l'hiver 1956-1957, le malade fait un épisode broncho-pulmonaire aigu qu'il supporte assez bien.

Début juin 1957, soit après un an de traitement ininterrompu, l'état clinique et hématologique du malade est satisfaisant. Ainsi, la N-Désacétylthiocolchicine a permis d'obtenir une rémission de très bonne qualité pendant un an grâce à un traitement d'entretien bien conduit alors que les améliorations entraînées par la radiothérapie splénique étaient de beaucoup plus courte durée.

Toutefois, au cours du moi de juin 1957, on assiste à une nouvelle poussée d'hyperleucocytose. On interrompt alors le traitement par la N-Désacétylthiocolchicine et on utilise une autre chimiothérapie (Myleran) avec des résultats très satisfaisants. En décembre 1957, l'état clinique est bon, la formule sanguine presque normale.

L'intérêt assez exceptionnel de cette observation tient à la comparaison presque expérimentale que l'on peut faire entre les effets de la radiothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement des

..... Leucocytes en milliers
 x-----x Formes anormales en pourcentage



leucémies myéloïdes. Dans ce cas, l'avantage a semblé très nettement en faveur de la seconde thérapeutique qui apparaît par ailleurs capable de prendre le relais de la première lorsque celle-ci a épuisé ses effets.

En outre, dans le cadre même de cette chimiothérapie, il semblerait possible d'utiliser successivement ou peut-être en alternance des substances diverses. L'épuisement des effets de l'une étant une indication d'en utiliser une autre, la N-Désacétylthiocolchicine sera peut-être conduite à prendre une place de tout premier plan dans le nouvel arsenal thérapeutique que l'on peut opposer aux leucémies. Mais ses effets, quoique prolongés, s'épuisent à la longue et la rechute sous traitement est l'évolution fatale de toutes les observations que nous avons pu réunir. C'est alors qu'un relais peut être envisagé par un autre corps chimique. On est en droit d'espérer que, lorsque celui-ci deviendra inefficace à son tour, la N-Désacétylthiocolchicine, après l'interruption de son emploi, se montrera de nouveau active. On voit ainsi s'ébaucher un traitement nouveau des leucémies myéloïdes dont le pronostic pourrait être sinon bouleversé, du moins très amélioré.

A ce propos, il nous semble intéressant de comparer très rapidement les avantages et les inconvénients respectifs de la N-Désacétylthiocolchicine et du 1-4-diméthane-sulfonyl-oxybutane ou Myleran qui, de l'avis unanime, est à l'heure actuelle la chimiothérapie anti-leucémique la plus active et partant la plus couramment employée. Nous les avons schématisés dans le *tableau VI*.

Ce tableau comparatif peut appeler quelques brefs commentaires :

1° Il convient de signaler l'avantage que représente l'utilisation par voie buccale du Myleran alors que la N-Désacétylthiocolchicine nécessite des injections parentérales.

2° En ce qui concerne la qualité et la durée des rémissions, elles semblent comparables. Peut-être les résultats sont-ils légèrement supérieurs avec la N-Désacétylthiocolchicine. La statistique publiée par le Professeur Jean BERNARD [15] indique pour 50 leucémies myéloïdes traitées par Mylérane, une survie moyenne un peu supérieure à trois mois et une survie maxima ne dépassant pas dix mois. Le nombre de cas traités par la N-Désacétylthiocolchicine est encore trop restreint pour qu'une comparaison valable puisse être établie, mais les premiers résultats obtenus ne semblent pas inférieurs.

Il apparaît d'ailleurs inutile de vouloir opposer les deux produits et peut-être sont-ils appelés à être utilisés tous deux dans l'arsenal chimiothérapique antileucémique. *A ce sujet, la rapidité et la constance d'action de la N-Désacétylthiocolchicine doivent être soulignées et semblent bien lui donner une place de choix dans le traitement d'urgence de certaines leucémies myéloïdes.*

Tableau VI

	<i>N-Désacétylthio- colchicine</i>	<i>Myleran</i>
1) VOIES D'ADMINISTRATION	I.M. ou I.V.	<i>Per os</i>
2) TOLÉRANCE	Satisfaisante	Très satisfaisante
Incidents du traitement	Quelques chocs au début. Quelques troubles digestifs	Thrombopénie ++ Hémorragies +
3) RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES		
a) <i>Action d'ensemble</i>	Favorable. Rapide (2-3 semaines).	Favorable. Lente (6 semaines à 3 mois)
b) <i>Sur les signes cliniques :</i>		
— Splénomégalie	Régression +++ complète, rapide	Régression ++ plus lente et parfois incomplète
— Etat général	Amélioration +++ rapide	Amélioration ++ lente
c) <i>Sur les signes hématologiques :</i>		
— Leucocytose	Retour à la normale ++, rapide	Retour à la normale +++, lent
— Les formes anormales	Disparition ++ rapide	Disparition ++ lente
— L'anémie	Réparation	Réparation nulle
— La thrombopénie	Réparation ++	Risque +++ d'aggravation
d) <i>Sur les poussées évolutives</i>	Amélioration +++	Amélioration modérée
e) <i>Sur les transformations myéloblastiques</i>	Amélioration ++	Action modérée ou nulle
4) RÉMISSIONS	Rapide. De bonne qualité. Durable. Maximum 29 mois	Lente. De bonne qualité. Durable.

L'absence d'action hématologique secondaire sur les plaquettes et les globules rouges doit également retenir l'attention. Certaines indications particulières pourraient être réservées à la N-Désacétylthiocolchicine qui semble le traitement de choix dans :

- les formes en poussées évolutives ou avec grosse altération de l'état général ;
- les formes en transformation myéloblastique ;
- les formes avec anémie ou thrombopénie sévères.

Il faut bien reconnaître que le recul et l'expérience manquent encore pour juger définitivement.

b) LEUCEMIES LYMPHOIDES

Un très petit nombre de malades a été traité. L'opinion est ici unanime pour souligner l'absence habituelle d'efficacité du produit ; ce fait n'a rien de surprenant si l'on tient compte de l'action hématologique dominante et pratiquement exclusive de la N-Désacétylthiocolchicine sur la lignée myéloïde.

Parmi les quelques observations que nous avons pu recueillir, une seule fait mention d'une amélioration passagère clinique et hématologique chez un malade qui reçut en même temps que 400 mg du produit, une dose non précisée de cortancyl.

Nous rappellerons que l'expérimentation chez l'animal s'était également soldée dans cette variété de leucémies par des échecs complets et semblait même responsable d'aggravations rapides. Cette dernière notion n'est pas retrouvée chez l'homme, mais il ne semble y avoir ici qu'une indication thérapeutique valable.

c) LEUCOSES AIGUES

Les résultats sont ici décevants et d'interprétation difficile. Sur 5 observations que nous avons pu regrouper, une seule étudiée par MARSON de Paris [89] fait état d'une certaine action thérapeutique :

Il s'agit d'une leucose aiguë à monocytes avec importante splénomégalie et atteinte sévère de l'état général. Une intolérance à la corticothérapie fait entreprendre un traitement à la N-Désacétylthiocolchicine alors que la leucocytose s'élève à 52.000, mais la formule leucocytaire s'est améliorée avec 72 % de polynucléaires et une diminution sensible des formes anormales. Une ponction sternale avait antérieurement confirmé le diagnostic. Le malade subit, après hospitalisation, un traitement d'attaque de un mois qui ramène sa leucocytose à 11.500 sans modifier beaucoup sa formule leucocytaire. La rate continue d'augmenter de volume : l'état général initialement catastrophique est amélioré mais reste médiocre. En

dépît de ces résultats incomplets, un traitement d'entretien est entrepris à raison de trois injections hebdomadaires de 10 ou 15 mg. La formule blanche oscille entre 10 et 15.000, mais la formule leucocytaire est très bouleversée et le pourcentage des éléments granuleux varie entre 9 et 24 %. L'anémie antérieure au traitement continue de s'aggraver et nécessite des transfusions répétées. Le malade meurt à la suite de l'une d'entre elles par œdème pulmonaire aigu. Le traitement par la N-Désacétylthiocolchicine s'est étendu au total sur sept mois et demi et semble avoir prolongé quelque peu la survie du malade.

Les autres observations font également mention de résultats très incomplets. On observe habituellement une chute de la leucocytose, mais la formule est peu modifiée. La leucopénie est même souvent très importante et rend difficile la poursuite du traitement ; l'état général est en règle peu modifié et l'évolution générale de la maladie ne semble guère améliorée.

d) AUTRES AFFECTIONS MALIGNES D'ORIGINE CONJONCTIVE

L'action de la N-Désacétylthiocolchicine sur les autres affections malignes d'origine conjonctive est beaucoup moins spectaculaire que son action au cours des leucémies myéloïdes. Les résultats d'ensemble

Tableau VII

<i>Diagnostic exact</i>	<i>Total</i>	<i>Arrêt du traitement pour intolérance</i>	<i>Résultats nuls ou minimes</i>	<i>Résultats favorables</i>
Leucémies myéloïdes .	17	3	4	10
Leucémies lymphoïdes	4	1	3	
Leucoses aiguës	1	2	1	
Tumeurs lymphoïdes malignes	10	2	3	5
Leucosarcomatoses . . .	1			1
Affections réticulaires malignes	4		3	1
Sarcomes non hémato- logiques	2		2	
Maladie de Kahler . .	1		1	
Maladie de Brill-Sym- mers	2			2
Maladie de Hodgkin .	9	1	5	3
<i>Total :</i>	54	8	23	23

sont assez décevants, mais quelques cas heureux sont à retenir et il y a certainement dans ces affections des indications thérapeutiques valables.

Il ressort du *tableau VI* que dans un nombre non négligeable de cas la thérapeutique a été profitable au malade. Sur 48 observations valables réunies, le traitement a dû être interrompu 6 fois soit du fait d'accidents d'intolérance (3 fois), soit comme nous l'avons vu au cours de 3 leucémies myéloïdes.

Sur les 42 observations restantes, on trouve donc 22 échecs et 20 résultats favorables ; mais si l'on exclut de cette liste les 16 leucémies myéloïdes que nous avons par ailleurs longuement analysées, on constate que sur 29 malades traités pour des affections malignes d'origine conjonctive, il y a 18 échecs et 11 succès thérapeutiques, soit à peine un peu plus d'un tiers des cas. Encore convient-il de souligner le caractère passage des améliorations observées ; de manière absolument analogue à ce que l'on note avec les affections épithéliales, la rechute est habituelle dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement.

1) TUMEURS LYMPHOÏDES MALIGNES :

Elles réagissent parfois assez nettement à la N-Désacétylthiocolchicine, mais les résultats sont à la fois inconstants et incomplets. Sur 8 observations de lymphosarcomes que nous avons pu réunir, 4 seulement font état d'une amélioration nette dans sa qualité et dans sa durée. Mais 3 de ces 4 malades avaient reçu simultanément un traitement radiothérapique. Le tableau ci-dessous objective bien les résultats observés en fonction de la présence ou de l'absence d'une cure associée par les rayons X :

	<i>Résultats nuls ou minimes</i>	<i>Résultats favorables nets</i>
N-Désacétylthiocolchicine seule	2	1
N-Désacétylthiocolchicine + RX	2	3

Il semble donc que l'on ne puisse guère escompter de résultats très favorables avec le produit utilisé isolément. En association avec la radiothérapie, le pourcentage des succès apparaît par contre beaucoup plus important. Il convient bien entendu de discuter la part qui revient à la N-Désacétylthiocolchicine dans l'amélioration observée, d'autant que la radiosensibilité spontanée de ces tumeurs lymphoïdes malignes est habituellement très nette.

Trois sur quatre de nos observations favorables font état d'une disparition quasi totale des adénopathies ; la durée des rémissions obtenues est par contre très brève, comprise entre deux et cinq mois, de l'ordre donc des rémissions observées avec les tumeurs épithéliales.

Nous citerons en exemple :

Le cas d'un homme de soixante-sept ans (obs. 56.4912 - I.G.R.) qui présentait un lymphosarcome avec localisations cervicale et médiastinale. En novembre 1956, on entreprend un traitement associant radiothérapie, cortancyl et N-Désacétylthiocolchicine (175 mg).

Le traitement est bien toléré. Les résultats sont remarquables : les adénopathies cervicales régressent complètement, le médiastin est radiologiquement normal.

En février 1957, soit un mois après la fin du traitement précédent, on assiste à une récurrence inguinale sous la forme d'un ganglion de la taille d'une grosse amande. Un traitement associé semblable au précédent est remis en œuvre pendant un mois : il est bien toléré et aboutit à la disparition presque complète des ganglions.

Le malade quitte alors le service. Son décès est survenu trois mois plus tard, en mars 1957.

Il n'a pas, à notre connaissance, été pratiqué de traitement d'entretien dans le cadre de ces affections lymphoïdes malignes. Peut-être aurait-il permis d'améliorer la durée des rémissions et partant le pronostic immédiat.

2) AFFECTIONS RÉTICULAIRES MALIGNES :

Nous n'avons pas retrouvé ici de résultats très probants ; sur 5 observations dépouillées où la N-Désacétylthiocolchicine fut toujours associée à la radiothérapie, 2 seulement font état d'améliorations d'ailleurs modérées et passagères. Une fois même, une récurrence survint sous traitement. La radiosensibilité ne semble pas ici très accrue et chez 2 malades où la radiosensibilité était absolue, l'adjonction de la N-Désacétylthiocolchicine n'a pas entraîné de modifications notables.

3) AFFECTIONS CONJONCTIVES MALIGNES :

Nous rapprocherons un peu arbitrairement différentes affections conjonctives malignes traitées par la N-Désacétylthiocolchicine :

— 2 sarcomes dont 1 rhabdomyosarcome qui reçut 400 mg pour une amélioration très fugace et 1 sarcome de l'os iliaque qui fut traité sans aucune amélioration.

— 1 myélome multiple atypique très évolué où l'on nota une nette diminution des douleurs qui étaient très pénibles pour le malade.

— 2 maladies de Brill-Symmers qui furent toutes deux très améliorées avec considérable régression des adénopathies primitives, mais dont l'évolution ultérieure nous est inconnue. Le produit mériterait donc d'être utilisé de nouveau dans cette affection.

4) LYMPHOGRANULOMATOSE MALIGNE :

La N-Désacétylthiocolchicine n'a été utilisée à notre connaissance que chez un petit nombre de malades. Des améliorations souvent appréciables ont été obtenues dans la moitié des cas environ. Quatre observations valables font état de bons résultats portant sur l'état général amélioré, la courbe thermique qui se normalise, le prurit qui régresse, les adénopathies qui fondent, parfois de manière spectaculaire avec état de guérison apparente dont nous ignorons la durée.

Mais dans la moitié des cas environ on n'observe guère de résultats et même dans les cas apparemment les plus favorables l'évolution de la maladie ne semble guère bouleversée. C'est le cas d'une femme de quarante-huit ans (*observation personnelle*) qui présentait une maladie de Hodgkin vérifiée histologiquement. La maladie, qui avait été découverte deux ans auparavant, réalisait une forme d'expression clinique complète avec adénopathies superficielles à prédominance cervicale, poussées fébriles et prurit ; elle avait déjà été traitée à plusieurs reprises par radiothérapie, moutarde à l'azote et cortisone avec des résultats inégaux et toujours brefs.

Récemment, une association radiothérapie et cortisone s'était soldée par un échec presque complet. Dans ces conditions, on entreprend un traitement par la N-Désacétylthiocolchicine à doses progressives jusqu'à un total de 200 mg. La tolérance est bonne mais une dose unitaire de 50 mg déclenche un choc sévère. Le résultat est très remarquable : le prurit régresse et surtout on assiste à une remarquable fonte des adénopathies cervicales et sus-claviculaires alors que la radiothérapie et la cortisone restaient inefficaces.

Toutefois, l'état général n'est que modérément amélioré et l'évolution de la maladie ne semble pas très modifiée. La malade décède quelques semaines après l'arrêt du traitement sans rechute ganglionnaire.

Cependant, l'action bien connue de la colchicine et de certains de ses autres dérivés incite à souhaiter que l'étude de la N-Désacétylthiocolchicine dans le traitement de la maladie de Hodgkin soit reprise de nouveau (HUANT [58]).

En conclusion, l'action de la N-Désacétylthiocolchicine dans les affections conjonctives malignes est fort variable. Très nette dans les leucémies myéloïdes qui apparaissent comme une de ses indications de choix, elle apparaît nulle ou très faible au cours des leucémies lymphoïdes chroniques et des affections réticulaires malignes ; elle ne semble pas décisive dans les leucoses aiguës où la conduite du traitement est très délicate. Par contre, les tumeurs lymphoïdes malignes telles des lymphosarcomes, la maladie de Brill-Symmers et la maladie de Hodgkin semblent susceptibles de bénéficier du nouveau produit. C'est essentiellement à leur propos que l'on peut envisager l'association à la radiothérapie dont la N-Désacétylthiocolchicine semble manifestement potentialiser dans ces cas les effets.

La conduite du traitement dans ces affections est encore assez mal précisée, mais une fois obtenu un effet thérapeutique manifeste, il apparaît logique d'envisager un traitement d'entretien dont les résultats mériteraient d'être étudiés et dont on est en droit d'espérer des rémissions plus prolongées que celles obtenues jusqu'à présent.

B) *AFFECTIONS MALIGNES D'ORIGINE ÉPITHÉLIALE*

Nous avons pu regrouper 142 malades porteurs de cancers épithéliaux, chez lesquels 148 traitements ont été conduits. Le tableau suivant illustre les résultats d'ensemble :

Le traitement a été conduit parfois par voie intramusculaire ou plus souvent par voie intraveineuse suivant les principes habituels ; il n'y a pas d'accidents particuliers à noter au cours de ce traitement, le type histologique ne semble pas jouer un rôle déterminant dans la réponse au traitement et il ne semble pas que l'on ait vu se confirmer l'impression première d'une sensibilité un peu moindre des épithéliomas baso-cellulaires.

Un nombre important de ces traitements chimiothérapiques a été accompagné d'une radiothérapie locale, ce qui doit évidemment conduire à une certaine prudence dans l'interprétation des résultats.

Dans la quasi-totalité des cas, il s'agissait de cancers devenus radorésistants et très largement évolués, ayant presque toujours subi plusieurs traitements chirurgical ou radiothérapique et qui, de l'avis unanime, étaient considérés comme au-dessus de toute thérapeutique classique. Cette sélection très particulière des malades doit également être présente à l'esprit pour interpréter les résultats observés.

<i>Diagnostic exact</i>	<i>Total</i>	<i>Arrêt du traitement pour intolérance</i>	<i>Résultats nuls ou minimes</i>	<i>Résultats favorables</i>
1) Cancers de la lèvre et O.R.L. :				
— Nb malades	61	2	30	29
— Nb traitements . .	(67)	(2)	(32)	(33)
2) Cancers digestifs . .	34	7	14	13
3) Cancers du sein . . .	13	2	8	3
4) Cancers de l'utérus .	7	2	2	3
5) Cancers du poumon .	12	4	6	2
6) Cancers du rein . . .	5	1	2	2
7) Cancers du testicule .	3		2	1
8) Cancers de la vessie .	2		1	1
9) Cancers de la thyroïde	2		1	1
10) Cancers du gland . .	1		1	
11) Cancers de l'ovaire . .	1	1		
12) Neurinomes malins . .	1		1	
<i>Total :</i>	142	19	68	55

Les différentes localisations ont répondu de façon assez inégale au traitement et il semble que ce soit les cancers de la face et de la cavité buccale d'une part et du tube digestif d'autre part qui répondent le plus favorablement. Peut-être pour les premiers puisqu'ils sont bien vascularisés, et pour les seconds à cause de l'affinité bien connue des colchiciniques pour les cellules du tube digestif.

1. CANCERS DE LA LÈVRE, DE LA CAVITÉ BUCCALE ET DE LA SPHÈRE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE

Nous avons pu regrouper 63 malades chez lesquels 69 traitements ont été conduits. Il s'agit de cancers de la lèvre, de la langue, du nez et du cavum. Sans aucune exception, ils étaient tous du fait de leur extension locale et ganglionnaire ou même de leur métastase, considérés comme arrivés au stade terminal de leur évolution.

La N-Désacétylthiocolchicine a été, à quelques exceptions près, utilisée en injections quotidiennes ou tri-hebdomadaires et associées avec un traitement radiothérapique par champ local. Les doses utilisées ont été assez variables suivant les malades et comprises habi-

tuellement entre 150 et 400 mg. Les doses unitaires variant de 10 à 40 mg. La tolérance est dans l'ensemble assez satisfaisante, mais les douleurs focales sont ici particulièrement fréquentes et souvent pénibles ; on retrouve particulièrement dans cette localisation la notion d'un seuil très précis dont le dépassement déclenche des manifestations algiques.

Nous rapportons à ce propos l'observation suivante :

Un homme de cinquante-sept ans (obs. 54,2877 - I.G.R.) présentait un vaste épithélioma spino-cellulaire traité en juin 1954 par une curiepuncture en trois temps sans traitement ganglionnaire en dépit d'une adénopathie satellite.

En décembre 1954, on assiste à une poussée évolutive des lésions linguales et de l'adénopathie. On entreprend alors un traitement associant radiothérapie et N-Désacétylthiocolchicine (630 mg en deux mois). Chaque injection est suivie d'une vive douleur focale au niveau des lésions linguales avec réaction locale œdémateuse intéressant la langue et le plancher. La douleur est très vive et cède mal aux antialgiques. Elle apparaît dans l'heure qui suit l'injection et persiste plusieurs heures.

En poursuivant le traitement, on assiste à un abaissement de la dose seuil déclenchant la douleur : initialement, une dose unitaire de 15 mg est assez bien tolérée et l'on pouvait pratiquer deux injections par jour à cette posologie en ne déclenchant chaque fois qu'une discrète sensation de cuisson passagère. Après un mois de traitement, on peut élever la dose unitaire jusqu'à 20 mg ; mais au bout de quelques jours, les douleurs deviennent si vives que l'on doit de nouveau diminuer la posologie : 15 mg, puis 10, puis enfin 5 mg. Il devient dès lors impossible de dépasser cette dose pourtant faible sans déclencher des douleurs intolérables et contre lesquelles les opiacés même restent impuissants. Il est à remarquer que chez ce malade la tolérance hématologique est par contre satisfaisante et que ces réactions algiques ne témoignent nullement d'une activité particulière du produit. Les résultats sont en effet médiocres : langue un peu plus mobile, adénopathies moindres, mais les lésions restent importantes. Le malade meurt cinq mois plus tard.

L'analyse des résultats montre que la moitié environ des malades a bénéficié du traitement.

Sur le plan fonctionnel, l'amélioration est souvent nette, portant notamment sur les douleurs, le trismus, la mobilité de la langue. De nombreuses observations font état d'un soulagement certain dont les malades ont tiré un bénéfice évident.

Sur le plan local, il est en général facile d'apprécier les résultats ; on observe une régression des adénopathies, une régression de la tumeur elle-même qui, dans certains cas, peut même se cicatriser plus ou moins complètement.

Citons à ce propos le cas suivant :

Un homme de soixante-quatre ans (obs. 54.2471 - I.G.R.) dont l'épithélioma malpighien baso-cellulaire à évolution cylindromateuse a été traité depuis douze ans à de multiples reprises par électrocoagulation, puis a subi deux cures radiothérapiques en 1944 et 1949.

Il existe un vaste cratère au niveau du conduit auditif externe et de la région prétragienne gauche. Il reçoit vingt-deux injections de N-Désacétylthiocolchicine en un mois, totalisant 400 mg, associées à une radiothérapie locale. Après chaque injection, la réaction douloureuse focale est très vive mais peut être atténuée par une injection de Salgydal.

Localement, on assiste à une amélioration très importante de la lésion : l'ulcération diminue franchement de volume, se cicatrise partiellement et une épithélisation périphérique recouvre les bourgeons néoplasiques.

Toutefois, cette amélioration si nette n'aboutit pas macroscopiquement à une cicatrisation complète et une biopsie pratiquée en fin de traitement montre la persistance en quelques plages de l'épithélioma. Par ailleurs, on assiste à une stabilisation des progrès et la poursuite du traitement n'améliore pas franchement les premiers résultats obtenus.

Dans les semaines suivant l'arrêt de la N-Désacétylthiocolchicine, une récurrence indiscutable se produit qui est traitée par curiepuncture. La survie totale atteint ici quinze mois.

Dans certains cas, un traitement local a été associé au traitement par voie générale avec des effets thérapeutiques semble-t-il renforcés. Par ailleurs, chez plusieurs malades l'amélioration fut suffisante pour qu'une curiepuncture puisse être envisagée après traitement par la N-Désacétylthiocolchicine, alors qu'elle apparaissait comme strictement impossible quelques semaines plus tôt du fait des conditions locales ; c'est le cas de l'observation suivante n° 51-1 :

Il s'agit d'un homme de soixante-deux ans qui a été traité depuis quatre ans à plusieurs reprises par curiethérapie. Au niveau de la langue, une grosse masse bourgeonnante occupe la partie droite de la moitié antérieure et déborde la ligne médiane sur la face dorsale. Il existe une adénopathie sous-maxillaire bilatérale. La biopsie montre un épithélium malpighien spino-cellulaire para-kératosique.

Lors de la rechute actuelle, la curiepuncture, même en plusieurs temps, est jugée impossible étant donné la grande extension de la lésion. Dans ces conditions, le malade reçoit 165 mg intraveineux de N-Désacétylthiocolchicine sans aucun traitement radiothérapique associé. On note une réaction focale intense après chaque injection, à type de chaleur, élancements, tension. On observe une amélioration très nette des lésions linguales avec récupération considérable de la mobilité et libération du sillon amygdaloglosse. Dans ces conditions, on pratique à trois mois d'intervalle deux curiepunctures successives, la deuxième associée à une nouvelle cure de N-Désacétylthiocolchicine. L'amélioration locale est très importante et reste stable pendant six mois, puis brutalement survient une récurrence très évolutive et le malade meurt en quelques semaines après une survie de huit mois.

Sur le plan histologique enfin, plusieurs observations font état d'améliorations importantes et même de la disparition après traitement de toute image de malignité.

C'est le cas d'un homme de cinquante ans (obs. 54.6209) qui présentait une vaste ulcération malpighienne spino-cellulaire de la commissure labiale gauche évoluant depuis dix-huit mois sans traitement. Il reçoit, en association, 585 mg de N-Désacétylthiocolchicine en trente injections et un traitement radiothérapique en champ direct jusqu'à 4.500 r.

Cliniquement, on observe une amélioration importante des lésions et une régression complète des troubles fonctionnels, notamment du trismus. L'examen histologique après traitement montre une hyperplasie du revêtement superficiel et au sein du tissu conjonctif un aspect granulomateux marqué avec de nombreuses cellules en état xanthomateux. Il n'y a pas de signe histologique de malignité au niveau de la biopsie pratiquée, mais cependant une rechute survient sept mois plus tard avec l'apparition d'une vaste ulcération. L'histologie montre alors la présence d'éléments spino-cellulaires kératinisants. On entreprend un traitement par curie-puncture et N-Désacétylthiocolchicine buvable (195 mg). L'amélioration locale et générale est considérable mais l'examen histologique montre la persistance en certains points de l'épithélioma.

Une nouvelle poussée évolutive enlève le malade cinq mois plus tard.

C'est également le cas d'un homme de soixante ans (obs. 55.218). Une lésion de la lèvre inférieure a été traitée il y a vingt ans par exérèse chirurgicale. Une récurrence est négligée depuis cinq ans. Actuellement, on observe une vaste ulcération intéressant toute la lèvre inférieure ; l'infection est importante avec adénopathie sous-maxillaire inflammatoire. L'histologie montre un épithélium malpighien spino-cellulaire para-kératosique et un nombre considérable de mitoses et de monstruosités cellulaires avec quelques rares éléments inflammatoires. On traite par N-Désacétylthiocolchicine (540 mg) intraveineux et radiothérapie locale en deux champs à raison de 3.250 r par champ. Les douleurs focales sont vives après chaque injection. Du point de vue hématologique, on observe une stabilité des formules rouge et plaquettaire, mais la leucocytose s'abaisse à 2.000 avec seulement 39 % de polynucléaires, contraignant à espacer les injections. En dix jours, la réparation hématologique est suffisante (5.000 globules blancs et 48 % de polynucléaires) pour permettre une reprise quotidienne du traitement chimiothérapique.

Cliniquement, l'amélioration est jugée « progressive et étonnante ». Une biopsie pratiquée en fin de traitement montre un tissu conjonctivo-musculaire avec quelques plaques hémorragiques sans aucun signe histologique de malignité.

Une récurrence survient six mois plus tard et on entreprend un nouveau traitement par N-Désacétylthiocolchicine (320 mg) et curi-thérapie. A ce moment, la biopsie montre un processus épithéliomateux de type malpighien spino-cellulaire. Le traitement entraîne une amélioration progressive des lésions qui sont suintantes et ont tendance à s'affaïsser, tandis que l'on assiste à une fonte spectaculaire des adénopathies. La stabilisation dépasse six mois, mais une nouvelle récurrence survient et le malade meurt après une survie totale de quatorze mois après le premier traitement chimiothérapique.

Ce sont donc souvent des résultats appréciables qui ont été enregistrés chez la moitié environ des malades traités. Il reste évidemment à discuter la part de la radiothérapie et il entre certainement une grande part de subjectivité dans l'interprétation des résultats qui font état d'une potentialisation manifeste par la N-Désacétylthiocolchicine. Toutefois, le rôle du produit ne paraît pas négligeable. C'est ainsi que dans certains cas la même N-Désacétylthiocolchicine a permis de rendre à nouveau radio-sensibles des tumeurs dont la résistance aux radiations était absolue.

C'est le cas rapporté dans l'observation 56.795 d'un homme de soixante-dix ans qui présentait un épithélioma malpighien spino-cellulaire du plancher, extériorisé au niveau du menton et traité à plusieurs reprises par diathermo-coagulation et roentgenthérapie. L'état général est médiocre, l'extension locale considérable et surtout la radio-sensibilité pratiquement nulle. On essaie alors une potentialisation par la N-Désacétylthiocolchicine à raison de 400 mg intraveineuse associée à des applications locales du produit, tandis que l'on reprend le traitement radiothérapique. Dans ces conditions, on assiste à une amélioration rapide des lésions qui ont tendance à se cicatriser et s'affaïsser. Les douleurs spontanées qui gênaient considérablement le malade diminuent très nettement. On observe un aspect nécrotique de la lésion lié sans doute au traitement local. Malheureusement, le malade était porteur d'une cardiopathie ancienne décompensée et meurt brusquement en fin de traitement, probablement par embolie pulmonaire.

Quelque intéressants et parfois spectaculaires que furent ces succès thérapeutiques, on se doit de reconnaître que l'avenir des malades ainsi traités reste catastrophique. Les améliorations observées sont peu durables et même dans les cas les plus satisfaisants la récurrence est la règle. Elle survient en moyenne quatre mois après la fin du traitement, parfois plus précocement, mais ailleurs plus tard après une stabilisation qui a pu durer six, huit ou même dix mois. Il est fréquent qu'elle soit de nouveau sensible au traitement et nous avons retrouvé 6 malades qui ont subi avec bénéfice deux cures successives, mais les résultats observés après ce deuxième traitement sont également passagers.

C'est ainsi que dans l'observation suivante (obs. 56.243 - I.G.R.) nous pouvons suivre l'histoire d'un homme de soixante-sept ans qui présentait un épithélioma de l'hémilèvre inférieure gauche déjà traité par curiepointure.

En présence d'une récurrence manifeste avec de plus une grosse adénopathie sous-maxillaire homo-latérale, on entreprend un traitement associant une radiothérapie locale (4.000 r + 2.000 r en surimpression) et une injection quotidienne de N-Désacétylthiocolchicine jusqu'à un total de 335 mg. Après chaque injection, le malade se plaint d'une douleur focale vive mais tolérable. L'amélioration est très importante, intéressant la tumeur qui régresse et se cicatrise partiellement.

ainsi que l'adénopathie satellite qui fond presque complètement. Le traitement est alors interrompu et l'état du malade à la sortie est jugé très satisfaisant.

Huit mois plus tard, le malade vient de nouveau consulter. Il présente alors une importante récurrence locale avec adénopathie. On institue un traitement semblable au précédent. La tolérance en est bonne et les résultats rapidement très satisfaisants : limitation des lésions, début d'épithélisation, régression ganglionnaire. On interrompt alors le traitement. Avec un recul de six mois, ce second succès thérapeutique se maintient.

De même pouvons-nous rapporter le cas d'un homme de soixante-six ans dont l'épithélioma malpighien para-kératosique de la commissure labiale droite (obs 55.4432 - I.G.R.) avait été découvert un an plus tôt et traité chirurgicalement puis par curiepointure. En présence d'une vaste récurrence, on tente un traitement par la N-Désacétylthiocolchicine (800 mg par voie parentérale et 200 mg en injections locales). Il existe une réaction focale importante. Les résultats sont très satisfaisants macroscopiquement et, après traitement, une biopsie montre la disparition histologique de l'épithélioma. Malheureusement, deux mois plus tard, une récurrence importante survient. On entreprend alors un deuxième traitement en recourant là encore comme appoint à la voie locale. Le résultat immédiat est une fois de plus excellent mais non durable. Une récurrence survient quatre à cinq mois après l'arrêt de ce second traitement et le malade meurt après une survie totale de un an.

Le problème d'une thérapeutique d'entretien se trouve ainsi soulevé mais se heurte à de lourdes difficultés pratiques et n'a pas, sauf cas exceptionnel, pu être réalisé dans des conditions satisfaisantes.

2. LES CANCERS DIGESTIFS

Cette localisation est, avec la précédente, celle où le pourcentage de succès est le plus élevé. Nous avons pu réunir 34 observations où tous les malades étaient à un stade pré-terminal et ne semblaient plus justiciables d'aucune thérapeutique habituelle. Le traitement a dû être interrompu chez 7 malades, notamment du fait de douleurs focales qui sont ici, également, très fréquentes. Par contre, en dépit du tropisme digestif bien connu des dérivés colchiciniques, les troubles digestifs ne sont pas aggravés, bien au contraire. Sur ces 34 malades, 14 n'ont pratiquement tiré aucun bénéfice du traitement ou un bénéfice si minime qu'il ne peut pas raisonnablement être rapporté à un effet thérapeutique. Par contre, 13 malades ont été nettement améliorés. Certes, dans ces localisations digestives, on se fonde essentiellement sur des données subjectives pour juger du résultat thérapeutique : la régression des troubles digestifs, notamment la diarrhée, la réduction de l'anorexie, la diminution des douleurs, l'amélioration de l'état général et du poids fournissent toutefois un ensemble d'élé-

ments pour juger de l'effet du traitement. Là encore, on se doit de noter le caractère transitoire de l'amélioration.

Parmi les différentes localisations, les cancers œsophagiens semblent particulièrement sensibles. Presque tous les malades traités ont été améliorés. Sur le plan fonctionnel, c'est la dysphagie toujours considérable dans ces observations qui a répondu le mieux au traitement. Une reprise plus ou moins complète de l'alimentation a été ainsi possible avec ses conséquences logiques sur le poids et l'état général. A titre d'exemple, nous citerons le cas suivant :

Un homme de quarante-neuf ans présentait un cancer du tiers inférieur de l'œsophage hors de toute ressource thérapeutique.

Le malade, cachectique, était confiné au lit, la dysphagie était pratiquement totale, même aux liquides. Ce malade reçoit en quarante jours vingt injections de N-Désacétylthiocolchicine à dose unitaire forte, mais le seuil de 30 mg ne peut pas être franchi sans d'atroces douleurs focales. Les résultats cliniques sont spectaculaires ; l'alimentation peut être reprise (viande hachée) ; la courbe pondérale s'élève nettement ; le malade se lève et reprend une certaine activité jusqu'à l'usage de la bicyclette. L'amélioration reste stable pendant deux mois et le décès survient par pleurésie hémorragique.

Mais à côté de l'œsophage, d'autres localisations sont également sensibles au traitement. MARSON, de Paris, rapporte le cas :

D'un homme de cinquante ans chez lequel une occlusion intestinale aiguë fut révélatrice d'un cancer du grêle. On pratique une intervention en deux temps : dérivation puis exérèse avec rétablissement de la continuité. Dix-huit mois plus tard, une nouvelle intervention est sanctionnée par une dérivation droite. L'état général est cachectique, véritablement pré-terminal ; il existe une très volumineuse tumeur abdominale. La N-Désacétylthiocolchicine est utilisée en perfusion intraveineuse et le traitement est bien toléré à tous points de vue. Le malade reçoit 300 mg en six semaines : les troubles digestifs régressent, l'appétit revient, la courbe pondérale s'élève de 12 kg, la masse abdominale diminue de moitié.

Rapportons également deux cas personnels :

— Mme J..., soixante-seize ans, a été opérée d'un épithélioma du sein gauche en 1945. Cette malade reçut de la radiothérapie pré et post-opératoire. En avril 1957, on découvrit une masse abdominale. Les signes cliniques conduisirent à penser qu'il ne s'agissait point d'une métastase d'un épithélioma mammaire, mais très probablement d'une nouvelle néoplasie maligne de localisation gastrique. La malade fut opérée en juin 1957 et le diagnostic d'épithélioma glandulaire de l'antrum confirmé. Toute exérèse fut impossible. Depuis, par périodes de six semaines interrompues par quatre à six semaines d'absence de toute thérapeutique, la malade fait des cures de N-Désacétylthiocolchicine. On injecte 10 à 15 mg deux ou trois fois par semaine en injections intraveineuses. Elle est toujours en vie.

— Mme V..., cinquante-cinq ans, est opérée d'urgence pour une occlusion intestinale aiguë. On découvre à l'intervention un épithélioma gastrique qui envahit le méso-transverse et le transverse, le péritoine est bourré de métastases et il y a sur la face inférieure du foie de nombreux nodules métastatiques. On fait un anus artificiel et on met la malade à la N-Désacétylthiocolchicine à raison d'une injection intraveineuse tous les deux ou trois jours à la dose de 10 à 15 mg. Le traitement est poursuivi sans interruption pendant deux mois. Il est repris après quelques semaines et ainsi de suite pendant quatorze mois. La malade mène une existence sensiblement normale d'abord, puis s'anémie, maigrit, se cachectise et meurt en ayant, semble-t-il, bénéficié d'une survie particulièrement longue étant donné la multiplicité et la localisation des métastases observées.

3. AUTRES LOCALISATIONS

Le produit a été utilisé chez 13 femmes porteuses de cancers du sein très évolués et la plupart métastasés. Le bénéfice thérapeutique ne fut net que chez 3 malades seulement.

Sur 7 malades atteintes d'un cancer du col utérin, nous n'avons retrouvé que 3 améliorations partielles.

Sur 8 cancers broncho-pulmonaires traités, 2 observations seulement font état d'un certain bienfait thérapeutique.

Sur 4 sujets porteurs d'un cancer du rein, un seul malade a tiré profit du traitement et a eu pendant plusieurs mois l'illusion de la guérison.

Notons toutefois que chez deux autres sujets, les douleurs spontanées extrêmement pénibles ont régressé pendant et après le traitement. Enfin, sur 3 cancers testiculaires, nous avons retrouvé 2 échecs complets, mais une amélioration si brillante qu'une intervention après le traitement fut possible.

EPITHELIOMAS CUTANES

On sait depuis longtemps que les cancers de la peau peuvent bénéficier de l'action antimétabolique de la colchicine (RADAELI [102], WIEDMANN [131], HEEP [51], BERRES [18], BOUR-DUSTIN [20], DUPERRAT et MONTFORT [28], NELSON [91 - 92], PEYRON [96 - 97 - 98 - 99]). C'est donc en toute logique que les dérivés colchiciniques ont été expérimentés dans cette localisation particulière. Un certain nombre de publications ont déjà fait état de résultats très satisfaisants dans le traitement d'épithéliomas cutanés et de mycosis fongiques par la N-Désacétylthiocolchicine (DE GRACIANSKY et GRUPPER [46 - 47 - 48], BASSET et MONTFORT [7 - 8 - 9]).

Dans quelques cas, on a même pu rapporter (DE GRACIANSKY et GRUPPER [48]) des guérisons histologiques certaines et durables après traitement conduit uniquement par applications locales et même dans les cas moins favorables on doit retenir un grand pourcentage d'amélioration très nette avec cicatrisation et état de guérison apparente, bien que souvent la biopsie montre « la persistance en profondeur de boyaux épithéliomateux enserrés dans du tissu fibreux ».

L'intérêt de ces faits est indéniable et fera l'objet d'une prochaine publication (BASSET et MONTFORT).

En ce qui nous concerne, nous avons pu réunir 10 observations d'affections cutanées malignes. Toutefois, nous disposons à leur propos de renseignements très fragmentaires et nous avons eu scrupule à en tenir compte dans notre statistique globale. Il s'agit de :

— 2 épithéliomas spino-cellulaires dont l'un très amélioré et dont l'autre était histologiquement guéri après le traitement ;

— 3 épithéliomas baso-cellulaires de la face dont la guérison clinique était complète, mais chez l'un d'eux un examen biopsique montrait après traitement la persistance de boyaux épithéliaux ;

— 4 mycosis fongoïdes où un traitement par voie générale fut également entrepris. Celui-ci dut être interrompu chez 2 malades en présence de fortes leucopénies, 2 autres ont été notablement améliorés mais de façon incomplète.

La tolérance dermatologique est assez satisfaisante, mais chez 3 malades des réactions eczématiformes ont été notées ; une pommade à l'hydrocortisone a été utilisée une fois avec succès.

Au total, nous avons pu regrouper 142 affections malignes d'origine épithéliale traitées par la N-Désacétylthiocolchicine. Le traitement a dû être interrompu chez 19 malades, soit un peu plus de 12 % du fait d'une mauvaise tolérance. L'amélioration fut nulle ou minime chez 68 malades ; elle fut par contre manifeste chez 55 malades, c'est-à-dire 40 % des malades traités. C'est ainsi presque la moitié des malades qui ont tiré un bénéfice du produit. Ce pourcentage apparaît d'autant moins négligeable que l'on se doit toujours d'avoir présent à l'esprit le stade évolutif où fut entrepris le traitement.

Certes, la N-Désacétylthiocolchicine fut associée chez près de 80 de ces maladies à la radiothérapie ; il convient toutefois de remarquer que l'influence de cette dernière sur les résultats ne semble pas déterminante. En effet, en envisageant notre statistique globale, on trouve environ 45 % de succès thérapeutiques. Si, par ailleurs, on envisage plus particulièrement le cas des cancers de la sphère O.R.L. qui ont presque tous été traités, à quelques exceptions près par l'asso-

ciation radiothérapie - N-Désacétylthiocolchicine, on ne trouve qu'une proportion très légèrement supérieure de succès thérapeutiques (environ 52 %). Par ailleurs, des résultats satisfaisants ont été notés chez de nombreux malades traités par la N-Désacétylthiocolchicine isolée. En partant de ces chiffres, il est assez logique de penser avec toutes les réserves qu'impose un tel raisonnement, que l'action propre de la N-Désacétylthiocolchicine est loin d'être négligeable.

Ainsi, et dans le cadre de ces cancers épithéliaux, le produit mériterait d'être associé à la radiothérapie et il semble que le malade puisse espérer tirer un profit certain de cette association, mais il est parfaitement logique de l'utiliser isolément lorsque les thérapeutiques antérieures, l'état de la tumeur, sa localisation ou quelque autre considération rendent impossible le recours aux agents physiques. L'existence, par ailleurs, d'une radiorésistance devrait inciter à une cure de N-Désacétylthiocolchicine qui semble manifestement susceptible d'augmenter la sensibilité des cellules néoplasiques aux radiations ionisantes.

Il convient toutefois de remarquer que le pronostic global de ces cancers terminaux ainsi traités ne semble guère modifié et que les chances de survie du malade ne sont pas augmentées d'une façon sensible. Sur un total de 54 observations où l'évolution a pu être suivie jusqu'à sa phase ultime d'une façon précise, la survie moyenne n'est que de 7 mois après la fin du premier traitement N-Désacétylthiocolchicine. La survie maxima ne dépasse pas 18 mois. Après 6 mois de traitement, 31 de ces 54 malades sont morts, 23 sont encore en vie. Au bout d'un an, nous retrouvons 47 décès et 7 survies seulement.

Ces chiffres conduisent fatalement à des conclusions assez pessimistes. On a toutefois l'impression qu'un léger répit a été obtenu et surtout les conditions de vie du sujet ont été, dans de nombreux cas, très sensiblement améliorées. On ne saurait d'ailleurs assez souligner encore une fois combien l'efficacité réelle du produit reste difficile à juger étant donné le stade évolutif des cancers traités. On est ainsi en droit de se demander si son utilisation ne serait pas justifiée à un stade plus précoce de l'évolution où son pouvoir thérapeutique pourrait se manifester plus pleinement et si, d'autre part, la mise en œuvre d'un traitement prolongé ne pourrait pas améliorer ces premiers résultats.

À titre de comparaison, nous rappellerons une statistique publiée dans le *Bulletin de l'Institut National d'Hygiène* et portant sur près de 1.000 cancers ORL du stade IV sans tenir compte du mode de traitement (DENOIX [40]).

	Au bout de			
	1 an	2 ans	3 ans	4 ans
Guérison apparente	8 %	6 %	6 %	6 %
Evoluant	15 %	5 %	1 %	1 %
Perdu de vue	15 %	8 %	6 %	3 %
Décédés	62 %	81 %	87 %	90 %

III. — TOLÉRANCE — INCIDENTS DU TRAITEMENT

Dans l'ensemble, la tolérance au produit est satisfaisante et des accidents vraiment graves n'ont jamais été signalés. Toutefois, un certain nombre d'incidents furent observés, qui peuvent parfois rendre délicat le maniement de la N-Désacétylthiocolchicine. Ces incidents s'observent d'ailleurs avec la plupart des dérivés colchiciniques et sont également signalés, avec souvent une gravité plus manifeste, lorsque l'on utilise d'autres substances anti-cancéreuses.

Trois de ces manifestations retiendront tout particulièrement notre attention du fait de leur fréquence et de leurs manifestations volontiers spectaculaires. Ce sont :

- le choc ;
- les douleurs ;
- les effets hématologiques, c'est-à-dire la leucopénie.

A) LE CHOC

En dehors des leucémies myéloïdes, où nous l'envisagerons en détail, il apparaît relativement peu fréquent, du moins dans ses formes sévères, mais son apparition est imprévisible et certains sujets semblent présenter une sensibilité très spéciale au produit. On a voulu l'expliquer par une lyse cellulaire brutale qui l'apparenterait ainsi au choc caryoclasique (ARLOING et LANGERON [3], ZYLBERSZAC [133]). Certains expérimentateurs ont, par ailleurs, noté la sensibilité particulière des malades porteurs de métastases hépatiques (MARSON [89]).

Quoiqu'il en soit, ce choc s'observe habituellement lors des premières injections, souvent à partir d'une véritable dose-seuil comprise en 10 et 20 mg. On peut parfois progressivement augmenter la tolérance du sujet, mais ailleurs le franchissement du seuil est toujours inévitablement suivi d'une réaction plus ou moins sévère.

Ce choc débute en général dans l'heure qui suit l'administration du produit ; son intensité et sa durée sont fort inégales ; c'est au minimum un simple malaise passager avec souvent une légère angoisse, un état lipothymique et nauséeux. En quelques heures, les troubles ont disparu.

Un homme de cinquante et un ans (obs. 54.1010 - I.G.R.) présente un épithélioma malpighien spino-cellulaire kératinisant de la langue traité par curiethérapie. Il existe de grosses adénopathies sous-maxillaires bilatérales et douloureuses. La dysphagie est importante.

On entreprend un traitement par la N-Désacétylthiocolchicine associée à la radiothérapie (dix-huit séances). Le malade reçoit au total 300 mg en dix-sept injections. Après chaque injection, se produit d'abord une réaction focale douloureuse qui ne s'observe plus après quelques jours, mais on voit alors survenir des réactions générales de plus en plus pénibles ; il s'agit de nausées et même de vomissements associés à un léger état lipothymique et une élévation thermique modérée entre 38°-38°5. Ces troubles débutent une à deux heures après l'injection et persistent plusieurs heures en s'atténuant progressivement. La sévérité de ces accidents se majore avec la répétition des injections sans que la dose unitaire semble très déterminante ; en effet, on voit ces incidents persister même à dose faible. La formule sanguine est par contre peu modifiée.

Le malade ne semble guère bénéficier du traitement : localement, l'amélioration est modérée (dysphagie réduite, ganglions un peu plus mobiles), l'état général, par contre, déjà mauvais, s'altère encore car le malade restreint son alimentation et maigrit. Dans ces conditions, au bout de trois semaines, on interrompt la N-Désacétylthiocolchicine.

Au maximum, c'est un choc sévère ; l'élévation thermique en flèche contemporaine d'un grand frisson, et le collapsus peuvent exister isolément ou s'associer ; les troubles digestifs sont habituels, un délire passager possible. Ces chocs sévères peuvent prendre dans certains cas rares une allure franchement dramatique et évoluer pendant plusieurs heures jusqu'à douze ou vingt-quatre heures.

C'est ainsi que MARSON [89] rapporte

Le cas d'un homme de cinquante-quatre ans qui est atteint d'un cancer du corps du pancréas avec métastases hépatiques vérifiées opératoirement. On entreprend un traitement par la N-Désacétylthiocolchicine à doses progressives. On constate l'existence d'un véritable seuil voisin de 12 mg dont le franchissement déclenche une demi-heure après l'injection, un choc thermique sévère et surtout durable puisqu'il se prolonge de douze à vingt-quatre heures. Par contre, des doses plus faibles sont assez bien tolérées, même à raison de deux injections quotidiennes.

L'association à la N-Désacétylthiocolchicine du cortancyl semble avoir une influence favorable tant sur la tolérance du produit que sur l'état général. Le traitement peut être ainsi poursuivi pendant un mois et demi avec des résultats assez satisfaisants : reprise de l'appétit et du poids, diminution sensible du volume hépa-

tique qui initialement débordait les fausses côtes de trois travers de doigt. Mais la N-Désacétylthiocolchicine est interrompue devant des altérations hématologiques progressivement irréversibles et d'ailleurs assez exceptionnelles : neutropénie progressive jusqu'à 25 % alors que la leucocytose reste stable entre 4 et 5.000 éléments par mm³.

Le malade meurt quelques jours plus tard à la suite d'un abcès fessier secondaire à une injection d'extraits hépatiques.

Un autre malade de quarante ans, également suivi par MARSON pour un cancer des voies biliaires avec métastases hépatiques, peut également nous servir d'illustration.

Un ictère rétionnel évolue depuis six mois et justifie une dérivation biliaire. On entreprend ensuite un traitement par la N-Désacétylthiocolchicine chez un sujet cachectique. La tolérance initiale est très satisfaisante, mais lorsque l'on atteint la dose unitaire de 20 mg, on note une heure après l'injection un choc thermique jusqu'à 39°-40° avec frissons. Le malade se plaint de courbatures. Ces troubles s'atténuent progressivement en quatre ou cinq heures.

La répétition des injections est suivie de chocs de plus en plus importants. Pour une dose unitaire de 30 mg, on observe un choc sévère, se prolongeant douze heures avec asthénie et anorexie pendant deux jours. Par contre, il n'y a pas de manifestations douloureuses et la tolérance hématologique est satisfaisante. Dans ces conditions, on s'abstient de dépasser le seuil de 20 mg et on espace les injections. Le traitement se révèle au total assez efficace sur l'état général et l'appétit.

Une certaine prudence est donc nécessaire dans le maniement initial du produit afin de tâter la susceptibilité individuelle des sujets. Il ne faut toutefois pas exagérer la fréquence et la gravité de cet incident. Le plus souvent l'aspirine et les antihistaminiques de synthèse sont suffisants pour prévenir ces troubles.

B) LES MANIFESTATIONS DOULOUREUSES

Elles sont fréquentes et variables. Nous distinguerons en effet des douleurs diffuses à prédominance scapulaires ou lombaires, pouvant s'associer parfois à un état de choc ou à une simple sensation d'asthénie et d'autre part des douleurs focales très particulières à la N-Désacétylthiocolchicine.

Il s'agit de douleurs survenant au niveau de la tumeur maligne des adénopathies satellites ou même des métastases qu'elles peuvent révéler.

L'observation suivante (54.395 - I.G.R.) rapporte le cas d'un homme de soixante-quatre ans dont l'épithélioma malpighien de la joue droite avait été découvert en juin 1953. Il subit une curiepointure en février 1954 (en tout 10,8 mcd) et un curage sous-maxillaire en juin de la même année.

En octobre 1954, on est en présence d'une lésion très extensive envahissant le sillon gingivo-jugal, débordant la gencive et atteignant presque le plancher. Il existe une importante masse tumorale sous-maxillaire. Le traitement par la N-Désacétylthiocolchicine est entrepris comme d'habitude à doses progressives. On constate qu'une dose unitaire de 20 mg est responsable d'une douleur focale extrêmement vive, étendue à la tumeur et à l'adénopathie satellite alors que des doses très légèrement inférieures étaient parfaitement bien tolérées. Il faut par ailleurs noter qu'une vive douleur est perçue après chaque injection au niveau d'une métastase sous-mammaire.

Les lésions endo-buccales régressent quelque peu et sont mieux limitées ; par contre, la masse tumorale sous-maxillaire disparaît complètement.

En janvier 1955, un examen histologique au niveau de la base de la langue montre la persistance de plages d'un épithélioma en grande partie atypique. On pratique alors un aiguillage.

Le malade meurt en mars 1955 après une survie de six mois.

Citons également

Le cas d'un homme de soixante-cinq ans (obs. 52.5556 - I.G.R.) qui présentait un neurinome malin généralisé avec métastases pulmonaires. Chaque injection déclenchait de violentes douleurs thoraciques.

Chez une femme de cinquante et un ans qui présentait un épithélioma bronchique indifférencié jugé inopérable lors d'une thoracotomie exploratrice dix mois plus tôt, un traitement par la N-Désacétylthiocolchicine est entrepris à doses progressives. Au delà de 30 mg, le malade accuse après chaque injection et pendant plusieurs heures d'intolérables douleurs dans l'épaule droite, siège d'un envahissement ganglionnaire massif. L'intensité de cette réaction focale est telle que l'on doit recourir à la morphine qui n'entraîne qu'une sédation incomplète.

Elles s'observent rapidement après l'injection, elles s'accompagnent volontiers d'une sensation de tension et de cuisson et, dans certains cas, des réactions vasomotrices locales et passagères ont été observées ; leur durée et leur intensité sont variables, parfois discrètes et vite regressives, elles sont ailleurs extrêmement vives, tenaces, au maximum intolérables, résistantes aux anti-algiques banaux et même aux opiacées.

Nous pouvons, à ce propos, rapporter l'histoire

D'une femme qui présentait un néoplasme de l'ovaire (dégénérescence kystique) métastasé au péritoine et au foie (péritonéoscopie). Elle avait présenté un mois plus tôt de très vives douleurs génitales spontanées qui s'étaient atténuées puis avaient disparu.

La N-Désacétylthiocolchicine est utilisée à doses progressives (10, 15, 20, puis 25 mg). A cette dernière dose, apparaissent d'horribles douleurs focales, de même type que les douleurs spontanées antérieures. Elles surviennent dans l'heure qui suit l'injection, sont strictement insupportables et sont à peine atténuées par la

morphine. Elles persistent plusieurs heures et s'accompagnent d'une petite poussée fébrile.

La malade refuse la poursuite du traitement, même à faibles doses. Ces douleurs se montreront particulièrement tenaces et persisteront trois jours après la dernière injection.

L'apparition de ces manifestations douloureuses est difficilement prévisible, mais elles s'observent avec une particulière fréquence chez les malades porteurs de cancers pulmonaires, digestifs, et surtout de cancers linguaux et de la sphère oto-rhino-laryngologique.

Cette douleur n'est influencée ni par le mode ni par la durée de l'injection. On retrouve, là encore, la notion d'un véritable seuil que l'on s'efforcera progressivement d'élever sans toujours y parvenir. Ces manifestations focales représentent un des inconvénients majeurs du traitement. Certes, les anti-algiques banaux sont souvent efficaces, mais dans quelques cas, l'intensité des douleurs fût telle que la poursuite du traitement n'était pas raisonnablement possible.

Chez un malade de quatre-vingts ans (obs. 55.4863 - I.G.R.) qui présente une importante ulcération cratériforme de l'hémiplancher et du sillon gingivo-lingual gauche, on entreprend un traitement par la N-Désacétylthiocolchicine car le malade ne semblait justiciable d'aucune autre thérapeutique.

Les douleurs focales sont extrêmement vives dès les premières injections, même à faibles doses ; elles deviennent intolérables à partir de 10 mg. Après seulement cinq injections totalisant 70 mg, on décide l'arrêt du traitement alors que le résultat clinique et histologique est nul.

Quant à la pratique des injections sous anesthésie générale, comme elle a parfois été réalisée, elle ne peut être qu'une technique d'exception. Certains auteurs (MARSON [89], LEVILLAIN [80 - 81]) à la suite de HUANT ont souligné l'intérêt d'une imprégnation vitaminique massive qui diminuerait nettement la fréquence et l'intensité de ces réactions focales. HUANT signale, d'autre part, avoir utilisé avec succès le nouvel analgésique buccal R. 875 chez trois malades qui présentaient des réactions hyperalgiques résistant aux opiacées [62].

Le mécanisme de ces manifestations douloureuses focales reste bien mystérieux. Est-il lié à l'action antimitotique du produit et à une poussée mitogène brutale ? Relève-t-il de phénomènes vaso-moteurs locaux comme certains examens histologiques montrant le nombre des suffusions hémorragiques peuvent le faire penser ? Y a-t-il compression nerveuse par une brusque augmentation de volume de la tumeur expliquée elle-même par un des deux mécanismes précédents ? Il apparaît difficile de conclure.

Certains malades, enfin, se sont plaint d'arthralgies vives dans les heures suivant l'injection ; cette manifestation fonctionnelle cède bien à l'aspirine.

C) LES EFFETS HEMATOLOGIQUES

Ils méritent d'être rangés dans le cadre des incidents du traitement du fait de la netteté de l'action, leucopéniante de la N-Désacétylthiocolchicine. En effet, c'est certainement une des supériorités du produit sur d'autres substances chimiques anti-cancéreuses, la plupart des éléments figurés du sang ne sont pas modifiés par le traitement à doses fortes et prolongées. La surveillance régulière des formules sanguines a bien montré que le taux des globules rouges restait remarquablement stable, il n'y a pas non plus de variations importantes du nombre des plaquettes. La pratique de traitements très prolongés au-delà d'une année chez des sujets porteurs de leucémies myéloïdes, permet d'affirmer l'absence complète d'action de la N-Désacétylthiocolchicine sur les lignées hématique et thrombocytaire.

Par contre, on observe habituellement une leucopénie globale, le plus souvent sans grande modification de la formule leucocytaire.

Par ailleurs, la moelle osseuse semble peu modifiée, il n'y a pas d'augmentation sensible du nombre des cellules en mitoses [133]. Ce fait est essentiel puisqu'il explique l'absence de leucopénie irréversible et la réparation spontanée toujours observée.

L'étude de ces altérations hématologiques nous retiendra quelque peu :

On observe en règle durant les premiers jours du traitement une légère élévation de la leucocytose ; cette élévation est toujours discrète, ne persiste pas au-delà du quatrième ou cinquième jour et n'apparaît que si l'on pratique des contrôles hématologiques quotidiens à partir de la première injection en les comparant à des contrôles antérieurs. Elle serait plus nette lorsqu'il existe des réactions générales.

La leucopénie lui succède vite. Elle s'installe en règle, progressivement au cours de la première semaine du traitement pour atteindre son maximum entre le huitième et le quinzième jour. Cette baisse leucocytaire est presque toujours progressive, assez régulière, et il est rare d'observer des chutes brutales et surtout précoces.

Cette leucopénie est assez globale et il est remarquable que la formule leucocytaire varie relativement peu, le pourcentage des diffé-

rents éléments blancs restant sensiblement constant, toutefois on observe souvent une discrète granulopénie mais elle n'est très marquée que chez moins de 20 % des sujets.

Au total, le phénomène essentiel est une chute leucocytaire nette ; le taux des globules blancs s'abaisse au-dessous de 5.000 éléments par mm³ chez plus de trois quart des malades traités avec des doses supérieures à 100 mg ; dans la moitié des cas environ ce taux descend en dessous de 3.000 éléments et chez certains sujets la leucocytose en cours de traitement s'abaisse jusqu'à un chiffre voisin de 1.000. Ces altérations sont en règle observées lors de la deuxième semaine du traitement lorsque la dose totale utilisée atteint 100 à 150 mg.

L'évolution de cette leucopénie est variable ; parfois, elle se poursuit, s'exagère et peut justifier l'interruption du traitement, tout au moins une diminution de la posologie et un espacement des injections ; ailleurs, on observe alors même que la thérapeutique se poursuit, une remontée leucocytaire plus ou moins importante.

Mais, dans tous les cas, il n'y a pas d'atteinte médullaire et, sauf rares exceptions, pas de bouleversements importants de la formule leucocytaire. On s'explique ainsi une règle qui, à notre connaissance, n'a jamais été mise en défaut, quelque soit l'importance des anomalies constatées, l'arrêt du traitement est toujours rapidement suivi d'une réparation spontanée ; en une, deux ou trois semaines au maximum, la formule sanguine est revenue à la normale. Nous n'avons pas retrouvé une seule observation faisant mention d'une agranulocytose vraie.

En conclusion, cette leucopénie est presque constante, toujours isolée, souvent marquée, et justifie de ce fait une surveillance hématologique très régulière.

La surveillance porte presque exclusivement sur le chiffre global des leucocytes. Jusqu'à 3.000 éléments par mm³, il n'y a pas lieu de s'inquiéter. Au-dessous de ce chiffre, il convient de redoubler de précautions : il est prudent d'espacer les injections, de diminuer les doses, au moins passagèrement. De toutes façons, les contrôles hématologiques sont multipliés et l'injection suivante ne sera pratiquée qu'après vérification de la leucocytose. C'est l'évolution de cette dernière qui guide la conduite à tenir : espacement des injections voire même arrêt du traitement, au contraire dans les cas favorables retour plus ou moins rapide à la posologie initiale.

Il faut souligner qu'il s'agit d'une leucopénie progressive qui donne tout le loisir de prendre en temps utile les décisions thérapeutiques nécessaires.

Pour prévenir ou traiter cette chute leucocytaire, certains ont préconisé l'emploi à petites doses d'A.C.T.H. ; on pourrait également envisager d'utiliser la prednisone qui donnerait de bons résultats au cours des leucopénies, d'ailleurs plus sévères, observées chez des malades traités par l'E. 39. Surtout, on a souvent insisté sur l'intérêt d'un traitement associé comprenant thymonucléate de Na et l'usage à fortes doses de vitamines C. PP et du groupe B. Il y aurait intérêt à mettre en œuvre ce traitement dès le début de la cure de N-Désacétylthiocolchicine et de le poursuivre pendant et au-delà de cette cure. Cette association réduirait dans une certaine mesure les accidents observés et en particulier la leucopénie. Certains auteurs affirment avoir pu utiliser dans ces conditions de très fortes doses unitaires avec des résultats spectaculaires sans avoir à déplorer d'incidents (HUANT [57 - 61 - 62], LEVILLAIN [80 - 81], MARSON [89]). Toutefois, l'opportunité dans le cadre des affections malignes de ce traitement vitaminique massif peut être mis en doute notamment en ce qui concerne la vitamine C.

D) LES AUTRES INCIDENTS DU TRAITEMENT

Certains sont très fréquents et peuvent gêner la conduite du traitement. Ils sont toutefois de gravité moindre que les incidents précédents et notamment les troubles hématologiques.

— *Les troubles digestifs* ont été souvent signalés comme avec tous les corps colchiciniques et de nombreux autres produits utilisés en chimiothérapie anticancéreuse. Leur fréquence et leur sévérité semblent nettement réduites depuis que l'on utilise la nouvelle préparation en poudre.

Il s'agit essentiellement d'un état nauséux passager dans les heures qui suivent l'injection. La diarrhée était assez fréquente avec les premières préparations utilisées, mais n'est plus signalée que rarement. La répétition de ces troubles, l'inappétence qu'ils entraînent, les vomissements que l'on observe parfois, sont susceptibles de diminuer la résistance du malade, d'amoindrir l'état général et d'obliger à espacer les injections de N-Désacétylthiocolchicine.

L'alopecie est un incident assez curieux, mais de fréquence très limitée. La chute des cheveux est parfois brutale, complète en quelques jours ; le plus souvent elle reste discrète, l'épilation semble limitée au cuir chevelu.

La repousse s'observe dans les semaines qui suivent l'arrêt du traitement et même parfois alors que celui-ci est encore en cours ; elle aboutit en règle à la restitution de l'état antérieur.

A ce propos, DUSTIN avait déjà noté que la colchicine provoquait au niveau des bulbes pileux une abondance toute particulière de mitoses. Cet accident a également été noté avec la colcémide, la N-Désacétylthiocolchicine semble inhiber la croissance des bulbes pileux. Un effet vaso-constricteur local a également été invoqué. Sur le plan étiologique, cet incident a été retrouvé dans les deux sexes et l'âge du sujet ne semble pas jouer un rôle important. Du point de vue thérapeutique, l'administration de cystéine a été proposée avec des résultats inégaux.

— *Les manifestations cutanées d'intolérance* sont très rares. On a signalé chez trois malades un eczéma passager en cours de traitement, un autre a présenté un érythème nouveau sans gravité au cours d'une cure prolongée pour une leucémie myéloïde.

Ces accidents semblent plus fréquents lorsque le produit est utilisé en applications locales. Nous les envisagerons à propos des cancers cutanés.

HUANT [63] a observé une fois des troubles neurologiques des membres inférieurs avec hypotonie ; nette diminution de l'excitabilité galvanique, augmentation des chronaxies, sans R.D., même partielle. Il interprète cet ensemble comme un début de polynévrite toxique que pourrait expliquer soit la lyse des cellules tumorales, soit une toxicité propre du produit. Un tel incident demeure unique, son interprétation bien discutable et son évolution rapidement favorable.

Enfin, TRUHAUT et SARACINO ont observé chez une malade longuement traitée des perturbations menstruelles aboutissant finalement à l'aménorrhée. On sait qu'expérimentalement la colchicine entraîne chez la souris une augmentation des mitoses dans la granulosa et la thèque interne et que l'on peut même obtenir la pycnose des cellules et l'absence de follicules. La N-Désacétylthiocolchicine semble avoir une action voisine et l'on sait qu'elle lèse électivement les tissus en « imminence caryocinétique » en particulier testicules et ovaires. Mais aux posologies utilisées chez l'homme, ces troubles semblent rares et discrets, du moins si l'on s'en tient à une surveillance purement clinique. Il est par contre probable que l'action inhibitrice sur la spermatogénèse est nette en cas de traitement prolongé, mais on n'a pas rapporté de signes de déficit androgénique cliniquement décelable.

* *

En conclusion, la toxicité générale de la N-Désacétylthiocolchicine apparaît relativement faible, la tolérance du produit est dans l'ensemble satisfaisante et au prix d'une certaine prudence et d'une

surveillance stricte on n'observe pas d'incidents graves. L'action caryoclasique revêt une électivité certaine aux doses habituelles pour les cellules pathologiques ; elle est toutefois nette dans le cas des éléments figurés du sang sur ceux de la lignée myéloïde et il est bien certain que la surveillance régulière de la formule sanguine demeure l'élément fondamental pour apprécier la tolérance du produit. Toutefois, la réparation spontanée absolument constante de la leucopénie et l'absence totale de toute autre anomalie hématologique donnent ici une sécurité qui n'existe pas avec de nombreux autres corps utilisés en chimiothérapie anti-cancéreuse.

Au total, sur environ 200 observations dépouillées, nous avons retrouvé 27 interruptions précoces du traitement, soit à peine plus de 10 % des cas, du fait de manifestations sévères d'intolérance.

Le tableau ci-dessous précise la nature dominante de ces manifestations et leur fréquence :

— douleurs focales intolérables	6
— chocs fébriles	7
— troubles digestifs (diarrhées)	3
— leucopénies	9
— divers	2

CHAPITRE V

MODE D'EMPLOI — POSOLOGIE

I. — FORMES ET VOIES D'ADMINISTRATION

Le produit se présentait initialement en ampoules de 5 cm³ contenant 10 mg. Actuellement, on utilise des flacons type pénicilline renfermant 10 mg d'une poudre sèche accompagnée d'une ampoule de 3 cm³ de solvant (eau distillée) pour préparation extemporanée. Il y a intérêt à évaluer la dose à injecter en mg pour éviter des erreurs avec les préparations antérieures.

Deux voies se sont révélées essentiellement actives, la voie intraveineuse et, à un degré légèrement moindre, la voie intramusculaire. La voie buccale a été utilisée mais nécessite des doses supérieures pour une efficacité moindre. Certains auteurs ont utilisé la perfusion lente intraveineuse dans du sérum glucosé, mais cette méthode ne semble pas fournir d'avantages appréciables.

Dans tous les cas, l'injection doit se faire en poussant lentement ; la voie intramusculaire ne donne lieu à aucun incident local causatif et la douleur reste discrète. La tolérance veineuse est longtemps satisfaisante.

Par ailleurs, on a utilisé également le produit en application de pommades à la concentration de 1 p. 1.000 et de 2,5 p. 1.000 dans certaines affections cutanées malignes avec des résultats satisfaisants, soit isolément, soit en association avec un traitement par voie générale.

Enfin, certaines tumeurs facilement accessibles ont reçu des injections locales.

II. — LE TRAITEMENT D'ATTAQUE PAR VOIE GÉNÉRALE

Il se pratique par voie intramusculaire ou intraveineuse à doses progressives. C'est par tâtonnements et d'une manière empirique que l'on tâtera la susceptibilité du malade et que l'on recherchera la dose active.

En pratique, on utilise initialement de petites doses de 2,5 ou 5 mg. On augmente progressivement la posologie à raison d'une injection quotidienne en surveillant l'apparition des manifestations focales, puis des petits incidents : inappétence, nausées, vomissements. On espace alors les injections et on redescend à la dose précédente, bien tolérée.

Il faut toujours rechercher un effet thérapeutique net, les doses utiles quotidiennes sont variables selon les malades, mais rarement inférieures à 10 ou 15 mg. Il est parfois nécessaire d'utiliser des doses plus élevées, jusqu'à 30, 40 mg et au-delà. Il convient alors de fractionner ces doses en plusieurs injections quotidiennes. Sous surveillance stricte et avec certaines précautions, ces posologies élevées peuvent être étonnamment tolérées.

La durée du traitement est inégale, fonction avant tout de la réponse thérapeutique : une dose totale de 150 mg représente le minimum en dessous duquel on ne peut pas escompter de résultats. Il n'y a aucun inconvénient à dépasser largement ces chiffres : l'accumulation du produit semble faible et il n'y a pas en pratique à redouter de toxicité secondaire liée à des effets cumulatifs, l'élimination de la N-Désacétylthiocolchicine étant chez l'homme très rapide.

III. — TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Le dépouillement de nombreuses observations d'affections malignes plaide en sa faveur, bien qu'à la vérité il ait été assez peu pratiqué en dehors des leucémies myéloïdes. On signale en effet trop souvent, après des résultats thérapeutiques parfois brillants, une rechute dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement ; il n'est pas illogique d'espérer prolonger la durée des rémissions et agir plus complètement sur le processus néoplasique par un traitement de longue durée.

Ce traitement peut être conduit à raison d'une ou deux injections hebdomadaires à doses faibles de l'ordre de 10 à 20 mg. Il semble pouvoir être prolongé longtemps sans risques et plusieurs observations font état de traitements ininterrompus pendant plus d'un an, dont la tolérance fut très satisfaisante.

IV. — SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Elle doit être stricte et justifie de ce fait, très souvent au cours du traitement d'attaque, l'hospitalisation du malade. A côté de la surveillance clinique qui a essentiellement comme but de dépister

les incidents possibles, il peut être utile en cas de traitement prolongé ou d'antécédents particuliers de vérifier par précaution l'état hépato-rénal bien qu'à notre connaissance on n'ait pas signalé de trouble de cet ordre.

Par contre, la surveillance hématologique est fondamentale et ne doit jamais se relâcher. Elle impose des numérations globulaires et formules sanguines tous les deux jours durant tout le traitement d'attaque. Nous verrons, en effet, la fréquence des leucopénies et les conclusions qu'il convient d'en tirer. Pendant toute la durée du traitement d'entretien, la surveillance hématologique doit se poursuivre. Il semble raisonnable de pratiquer les contrôles deux fois par mois, davantage même si l'on est amené à recourir à une posologie élevée ou si l'on observe des altérations de la formule leucocytaire. Par ailleurs, on surveillera la formule sanguine pendant les trois ou quatre semaines qui suivront l'arrêt du traitement.

V. — CONTRE-INDICATIONS

Elles semblent assez limitées.

Une insuffisance hépatique ou rénale marquée pourrait faire discuter l'opportunité du traitement et justifier en tous cas une surveillance régulière.

L'état général du sujet n'apparaît que comme une contre-indication relative, mais chez des malades fatigués ou cachectiques les posologies initiales seront faibles et l'augmentation des doses prudente.

Le traitement a pu être conduit par ailleurs sans incident chez des sujets porteurs de cardiopathies ; la décompensation n'apparaît pas comme une contre-indication formelle mais impose une certaine prudence.

Quant à l'existence d'antécédents allergiques, ils ne semblent pas justifier de craintes particulières.

Enfin, les altérations hématologiques portant sur la lignée rouge ou thrombocytaire ne contre-indiquent nullement la mise en œuvre du traitement qui n'a jamais entraîné d'aggravation d'une anémie ou d'une thrombocytopénie. Par contre, une leucopénie sévère et *a fortiori* une agranulocytose même dans les antécédents éloignés, doivent faire rejeter formellement l'emploi de la N-Désacétylthiocolchicine. Son action leucogranulopénisante est trop nette pour que l'on puisse faire courir au malade le risque d'une leucopénie dont on ne peut affirmer qu'elle sera à coup sûr réversible sur un terrain pathologique comme elle l'a toujours été chez des sujets normaux.

VI. — TRAITEMENTS ASSOCIÉS

En dehors bien entendu des multiples traitements symptomatiques que l'état du malade peut justifier, certaines associations thérapeutiques méritent d'être révoquées.

Certains auteurs, à la suite de HUANT, ont longuement insisté sur l'utilité d'un traitement vitaminique intensif qui serait susceptible d'atténuer l'action leucopénisante et d'augmenter la tolérance du produit. Toutefois, cette association se heurte à certaines objections théoriques concernant l'action néfaste possible de certaines vitamines sur l'évolution générale des affections malignes.

Enfin, nous serons amenés à envisager ultérieurement une association thérapeutique fondamentale : l'association avec la roentgenthérapie.

Il ne nous appartient pas de discuter ici les deux mécanismes d'action possible.

- 1° Potentialisation des effets au sens pharmacodynamique du terme.
- 2° Augmentation de la radiosensibilité par augmentation du nombre des mitoses suivant la loi célèbre de BERGONIE et TRIBONDEAU [13].

En tout cas, la mise en œuvre simultanée d'une cure radiothérapique et d'un traitement parentéral par la N-Désacétylthiocolchicine a pu dans de nombreux cas fournir des résultats bien plus brillants que ceux que l'on pouvait espérer et que parfois l'on avait déjà obtenus avec la radiothérapie isolée.

VII. — LEUCÉMIES MYÉLOIDES

TRAITEMENT PAR LA N-DESACETYLTHIOLCHICINE

Les résultats remarquables obtenus dans cette affection en fait une des indications majeures de la N-Désacétylthiocolchicine qui nous semble mériter par ailleurs une place privilégiée dans l'arsenal thérapeutique que l'on peut, à l'heure actuelle, opposer à cette redoutable maladie.

1) INDICATIONS

Il semble qu'elles soient larges et que pratiquement toutes les leucémies myéloïdes soient susceptibles de bénéficier du traitement.

Bien plus, il ne semble pas y avoir ici de contre-indication à l'emploi de la N-Désacétylthiocolchicine.

En particulier, les leucémies myéloïdes déjà évoluées et surtout celles qui ont déjà subi plusieurs traitements radiothérapiques sont une indication de choix. L'installation d'une radio-résistance est, à notre avis, une indication formelle du traitement chimiothérapique. Un des intérêts exceptionnels de celui-ci, nous l'avons déjà souligné, réside dans son activité persistante alors que les thérapeutiques classiques ont épuisé leurs effets.

Par ailleurs, les formes graves de la maladie peuvent également tirer grand bénéfice de la N-Désacétylthiocolchicine. Qu'il s'agisse de formes fébriles, de formes cachectiques, de formes hémorragiques, anémiques, thrombopéniques, la N-Désacétylthiocolchicine est susceptible de fournir des résultats brillants. Les poussées leucoblastiques de la maladie semblent également susceptibles de réagir favorablement. Bien entendu, il existe dans ces formes sévères ou à évolution aiguë une véritable urgence thérapeutique, et des thérapeutiques complémentaires sont utiles, telles les transfusions. Ces cas graves sont pleinement justiciables de la N-Désacétylthiocolchicine qui fournit des améliorations inespérées et très supérieures à celles que l'on aurait probablement obtenues avec la radiothérapie ou même avec certaines autres substances chimiques dont l'action semble faible au cours des poussées leucoblastiques.

2) CONDUITE DU TRAITEMENT

Il convient de distinguer le traitement d'attaque et le traitement d'entretien :

a) TRAITEMENT D'ATTAQUE

Il a essentiellement pour but d'obtenir un état de guérison apparente tant clinique qu'hématologique. En raison des incidents possibles et de la délicate mise au point d'une posologie efficace, l'hospitalisation est indispensable.

Ce traitement doit être soumis à une surveillance très stricte : en particulier, la surveillance hématologique doit être quotidienne.

Les règles générales guidant l'emploi du produit, telles que nous les avons précisées, seront ici respectées.

On utilise de préférence la voie intraveineuse ; la voie intramusculaire donne des résultats voisins. Par contre, la voie buccale semble nettement moins active.

La posologie initiale est prudente. Il faut tâter avec soin la susceptibilité du malade afin de réduire au minimum les accidents initiaux. Il faut éviter les doses initiales de charge responsables de chutes leucocytaires brutales et des accidents qui les accompagnent. On augmente progressivement les doses en pratiquant les injections tous les jours ou tous les deux jours. Cette augmentation sera d'autant plus prudente que l'on aura observé des incidents d'intolérance.

L'aspirine et les antihistaminiques pourront être utilisés avec profit.

De toute façon, le malade sera surveillé de façon permanente. Mais la prudence ne doit pas entraîner une timidité thérapeutique exagérée. Il faut rechercher et obtenir un effet thérapeutique net.

On commence habituellement par une dose quotidienne de l'ordre de 5 mg, puis par paliers on atteint des doses de 20, 30 ou 40 mg.

Ce sont les variations de la leucocytose au traitement qui guideront la posologie. Des doses quotidiennes de l'ordre de 30 à 40 mg sont habituellement nécessaires pour obtenir un résultat réel, c'est-à-dire le retour à la normale de la leucocytose. Des doses plus fortes peuvent être nécessaires au delà de 40 mg par jour en recourant au besoin à plusieurs injections quotidiennes.

Il faut rappeler par ailleurs que la leucocytose ne subit pas toujours une chute régulière mais marque des plateaux, voire des augmentations transitoires. Il faut connaître ces paliers dans l'effet thérapeutique. La poursuite du traitement, sans augmenter les doses, permet souvent d'obtenir une nouvelle chute leucocytaire. Si toutefois, au bout de quelques jours, on ne constate plus d'amélioration, la posologie doit être augmentée.

Au total, c'est véritablement par tâtonnements et en se fiant avant tout à l'évolution de la formule blanche que l'on fixe les posologies de ce traitement d'attaque qui sont assez variables suivant les malades.

Les résultats doivent en être presque toujours très satisfaisants dans des délais qui varient entre quinze jours et deux mois et avec des posologies globales comprises entre 150 et 600 mg. Il est bien évident que la chute leucocytaire tend à se ralentir lorsque le nombre des globules blancs se rapproche de la normale et leur courbe tend vers l'horizontale, mais il semble important de rechercher l'effet thérapeutique maximum et de poursuivre suffisamment longtemps ce traitement d'attaque afin d'obtenir une leucocytose inférieure à 8.000 éléments par mm³.

A ce stade, on obtient un état de guérison apparente, qui est souvent complet cliniquement, presque parfait sur le plan hématologique où seules de très discrètes altérations de la formule leucocytaire viennent signer l'évolutivité persistante de la maladie.

Dès lors, se pose le problème du traitement d'entretien.

b) TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Il ne fait aucun doute qu'il est indispensable et il est capital d'en faire comprendre l'absolue nécessité au malade qui bien souvent se croit guéri.

Ce traitement peut sans inconvénient être pratiqué de manière ambulatoire. Il impose certes la suggestion d'injections parentérales deux ou trois fois par semaine et une surveillance régulière de la formule sanguine. Mais ces inconvénients ont comme contrepartie la persistance pendant des mois d'un état satisfaisant permettant une reprise de la vie sociale et même parfois professionnelle.

En pratique, le recours à une injection hebdomadaire ou mieux bi-hebdomadaire, par voie intramusculaire, est ici particulièrement indiqué. La posologie de départ est de l'ordre de 10 à 15 mg par injection. Il est essentiel de surveiller très régulièrement la formule sanguine, deux à trois fois par mois. C'est en effet les variations de la leucocytose qui guideront la posologie ; on s'efforce de la maintenir à des chiffres aussi voisins que possible de la normale.

Il faut insister sur le fait qu'il s'agit d'un traitement purement symptomatique et qui doit être poursuivi sans interruption, de la même manière que l'on traitera un diabétique ou un biermérien.

Toute augmentation de la leucocytose ou du nombre des cellules anormales est une indication immédiate à élever les doses. On peut ainsi être amené à porter les injections à 40 mg ou plus et à augmenter leur fréquence. Puis ensuite, une fois obtenu le retour à la normale, on diminuera prudemment les doses en recherchant la dose minima utile, c'est-à-dire celle qui assure une formule sanguine stable. On conçoit facilement que la surveillance hématologique doive être très régulière, puisque c'est véritablement par tâtonnement et de manière toute empirique que ce traitement d'entretien peut être conduit. La coopération intelligente du malade est ici indispensable, exactement comme l'on recherche celle d'un diabétique à régime libre qui apprend vite à régler lui-même le nombre d'unités d'insuline qu'il s'administre chaque jour.

Ce traitement d'entretien est parfaitement bien toléré pendant des mois et l'on peut envisager sans crainte d'injecter aux malades des doses totales de plusieurs grammes. Les doses unitaires sont relativement faibles et, partant, bien tolérées. On n'observe pas les accidents que nous avons décrit lors du traitement d'attaque. Toutefois, les injections sont parfois suivies d'un léger malaise, d'un état nauséeux passager. Là encore, l'aspirine, les antihistaminiques de synthèse, la pratique des injections le soir avant le coucher permettent d'éviter ou de réduire au minimum ces incidents.

L'examen de plusieurs traitements d'entretien conduit ainsi pendant des mois et même des années, nous a convaincu de sa réelle efficacité et de son innocuité.

Toutefois, il faut bien connaître les variations de la formule sanguine sous traitement. On observe en effet assez souvent et sans raison apparente des variations dans le sens pathologique. La leucocytose s'élève jusqu'à 15, 20, 25.000 éléments, les formes anormales réapparaissent. Il y a ici une indication certaine à élever la posologie, mais il ne semble pas qu'il faille conclure trop tôt ni à une rechute sous traitement ni à un échec thérapeutique. En effet, très souvent, comme dans les exemples suivants, on observe un retour de la formule sanguine à la normale permettant de diminuer à nouveau les doses. La leucocytose de certains malades semble ainsi sous traitement évoluer de manière cyclique sans que l'on puisse clairement s'expliquer les causes de ces oscillations.

Il faut toutefois dans ces cas faire preuve de prudence, répéter à brefs délais les contrôles hématologiques afin de ne pas méconnaître une rechute sous traitement. Elle est hélas parfaitement possible et doit être soigneusement distinguée de ces hyperleucocytoses transitoires que nous venons d'envisager. Ces poussées évolutives font légitimement discuter de la conduite à tenir. Il n'est pas illogique de retenter, après hospitalisation, un nouveau traitement d'attaque par la N-Désacétylthiocolchicine à fortes doses afin de rééquilibrer la formule blanche.

CONCLUSIONS

La N-Désacétylthiocolchicine, dérivé soufré de la colchicine, a été synthétisée par VELLUZ et MULLER en 1953.

Elle garde un pouvoir antimitotique puissant en dépit d'une toxicité atténuée. Son action caryoclasique est qualitativement identique à celle de la colchicine et présente une certaine électivité pour les tissus tumoraux et pour ceux en imminence caryocinétique.

Sur le plan expérimental, elle a permis d'obtenir des améliorations cliniques et hématologiques, rapides et importantes, avec survies prolongées dans le traitement des leucémies myéloïdes du chien.

Chez l'homme l'intérêt de la N-Désacétylthiocolchicine repose sur un certain nombre de constatations :

1° Sa relative spécificité d'action vis-à-vis des leucémies myéloïdes. Au cours de leur traitement, le produit paraît essentiellement indiqué pour juguler les poussées évolutives. Sous son influence, la numération leucocytaire après une hyperleucocytose initiale de courte durée, tend rapidement à redevenir normale, en même temps que la formule sanguine s'améliore et que les signes cliniques s'amendent.

Par la suite, le Myleran, d'action plus lente, mais d'administration plus commode, peut être progressivement substitué à la N-Désacétylthiocolchicine si on le désire.

2° Son action certaine mais insuffisante sur les néoplasies malignes et particulièrement épithéliales.

3° La possibilité d'obtenir avec les agents physiques une convergence d'effets aboutissant à une véritable potentialisation de l'action des radiations et de la substance radiomimétique.

4° L'efflorescence des mitoses permettant un accroissement de la radiosensibilité.

Le traitement est dans l'ensemble assez bien toléré. Dans le cas particulier des leucémies myéloïdes on redoute au début des accidents de choc liés sans doute à une lyse leucocytaire massive. Ils peuvent être sévères si l'augmentation des posologies initiales n'est pas conduite avec prudence.

Dans les autres affections malignes deux sortes d'incidents sont à craindre :

D'une part les douleurs focales, notamment dans les cancers otorhino et digestifs. Leur apparition est déclanchée par une véritable dose-seuil très variable suivant les sujets. Ces douleurs se sont révélées dans quelques cas extrêmement pénibles.

D'autre part, la leucopénie qui est essentiellement une leucogranulopénie. Elle est d'installation progressive et spontanément réversible après interruption de traitement. Il n'a jamais été fait mention d'aplasie médullaire. Cette leucopénie peut toutefois être sévère et impose une surveillance hématologique très régulière et très stricte.

Les autres incidents du traitement sont plus rares et plus bénins : les troubles digestifs sont habituellement discrets, l'alopecie est rare et passagère.

La conduite du traitement varie quelque peu suivant l'affection en cause :

Dans le cas des leucémies myéloïdes, le traitement est toujours conduit avec prudence ; les doses initiales sont d'autant plus faibles et leur élévation d'autant plus lente que l'hyperleucocytose est plus importante afin d'éviter les accidents de choc. Ce traitement d'attaque est conduit par voie parentérale à raison d'une injection quotidienne. Une fois obtenu un état clinique et hématologique simulant la guérison, un traitement d'entretien est indispensable pour éviter la rechute. Il nécessite une ou deux injections hebdomadaires ; il est parfaitement bien toléré, peut être très longtemps prolongé et a permis d'obtenir des rémissions de longue durée.

Dans le cas des autres affections malignes et notamment des épithélioma, le traitement est également conduit par voie parentérale en dehors du cas très spécial des cancers cutanés où un traitement par applications locales peut être entrepris. Ce traitement par voie générale est commencé à doses faibles, leur élévation est progressive en tenant compte des incidents possibles : douleurs focales et surtout variation de la formule leucocytaire. Dans ces conditions on obtient souvent en quelques semaines et à raison d'une dose totale comprise entre 200 et 400 mg un résultat thérapeutique manifeste. On peut s'efforcer d'obtenir une amélioration plus franche et plus durable :

— soit en associant un traitement radiothérapique local contemporain de la chimiothérapie ;

— soit en pratiquant un traitement d'entretien par la N-Désacétylthiocolchicine qui nécessite des doses faibles, des injections espacées et dont la tolérance est satisfaisante.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
REDON

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

1. AGOSTINI. — *Arch. Ital. Derm.*, 1955, p. 27.
2. AMOROSO et HAYES. — Colchicine and tumour growth. (*Nature*, 16 novembre 1935, T. CXXXV, p. 266.)
3. ARLOING et LANGERON. — Action de la colchicine dans les phénomènes expérimentaux de sensibilisation et de choc. (*C.R. Soc. Biol.*, 1926, p. 1321.)
4. Atti del I° Simposio sugli antimitotici, San Remo, Ed. Bonpiani, 10-11 juin 1956.
5. AUBRY (M.-R.) Mlle et LECHAT (M.-P.). — Effets produits par la N-Désacétylthiocolchicine (R. 261) sur la glande hermaphrodite de *Linnaea stagnalis* adulte. (*La Presse Médicale*, 13 avril 1957, n° 30, p. 700.)
6. BANE, CONRAD, TARNOWSKI. — Combination Therapy of malignant tumors with ionising radiations and chemicals. (*Cancer Research*, 1957, vol. 17, VII, pp. 551-556.)
7. BASSET et MONTFORT. — Essais de traitement local des épithéliomas basocellulaires par un nouveau dérivé de la colchicine. (*Bull. Soc. Fse de Derm. et de Syph.*, 10 février 1955, p. 3.)
8. BASSET (A.) et coll. — Essais de traitement local des épithéliomas basocellulaires par un nouveau dérivé de la colchicine (R. 261). Note préliminaire. (*Bull. de la Soc. Fse de Derm. et de Syph.*, janvier-février 1955, n° 1, p. 53.)
9. BASSET et MONTFORT. — Communication personnelle à paraître.
10. BELLET (P.). — Le colchicoside. (*Ana. Pharm. Franc.*, Paris 1952, 10, p. 211, pp. 81-88.)
11. BEN MUSSA (S.) et BOULAKIA (Y.). — Notes préliminaires sur les essais de traitement des tumeurs malignes et de certaines hémopathies par la N-Désacétylthiocolchicine. Premiers résultats à propos d'un cas de cancer du cavum. (*Tunisie méd.*, Tunis, septembre-octobre 1957, n° 7, pp. 641-651.)
12. BERENBLUM. — The modifying influence of dichlorethyl sulphide on the induction of tumors in mice by tar. (*J. Pathol. and Bact.*, 1929, 32, p. 425.)
13. BERGONIE (J.) et TRIBONDEAU (L.). — Expériences sur le rat blanc. (*Arch. d'Electro. Méd.*, 25 octobre - 25 novembre 1906., 823, 874, p. 779.)

14. BERNARD (J.). — Leucémie aiguë. Essai de traitement par les injections intramédullaires de colchicine. (*Le sang*, 1929, t. XIII, p. 434.)
15. BERNARD (J.) et MATHÉ (G.). — Traitement de 50 leucémies myéloïdes chroniques par le 1-4-Diméthane-sulfonyl-oxybutane. (*Semaine des Hôpitaux*, octobre 1955, p. 3082.)
16. BERNARD (J.) et MATHÉ (G.). — Principes généraux de la chimiothérapie des cancers et des leucémies. (*Semaine des Hôpitaux*, 20 juin 1957, pp. 2357-2358.)
17. BERNARD (J.). — Nouveaux traitements des cancers et des leucémies. (*Les acquisitions médicales récentes*, Flammarion éd., 1957, p. 113.)
18. BERRES. — Traitement d'une maladie de Bowen par la colchicine cytostatique sous contrôle histologique. (*Arch. für Derm. und Syph.*, 29 avril 1954, t. 197.)
19. BERTHION. — Contribution à l'étude de l'association colchicine - radiothérapie dans les traitements anti-cancéreux. (*Thèse*, Paris 1947.)
20. BOUR et DUSTIN (Jr.). — Papillomes vulvaires traités par la colchicine. (*Presse Médicale*, 27 octobre 1945, n° 43, p. 578.)
21. BOUSSER (J.) et CRISTOL. — Essais de chimiothérapie de la leucémie myéloïde par 3 corps nouveaux : démécolcine - thiocolchicine - myleran. (*Presse Médicale*, 21 septembre 1955, 63, p. 1229.)
22. BRION-FONTAINE. — Rapport. *Communication personnelle*.
23. CLEARKIN. — The effects of colchicine on normal and neoplastic tissues in mice. (*J. of Path. and Bact.*, 1937, t. XLIV, p. 469 ; n° 2, p. 426.)
24. CONSTANTIN. — Faut-il associer les injections de colchicine à la radiothérapie du cancer ? (*J. Radiol. et Electr.*, 1946, 27, pp. 66-67.)
25. DECAUX. — Le colchique d'automne. (*Revue de phytothérapie*, novembre 1938.)
26. DI PIETRO. — La pozione di un derivato colchicinico (citostal) fra i vari farmaci antineoplastici. (*Tumori*, 1955, p. 747.)
27. DI PIETRO. — Voir Atti del I° Simposio sugli antimetotici.
28. DUPERRAT et MONTFORT. — La colchicine en dermatologie. (*Entretiens de Bichat*, 1954, p. 129.)
29. DUSTIN et ZYLBERSZAC. — Le mécanisme d'action des agents chimiothérapiques et leurs propriétés saryoplasiques. (*CR. Soc. Biol.*, 1931, t. CVIII, p. 1156.)
30. DUSTIN. — Etude comparative entre l'action des radiations et l'action des poisons caryoplasiques. (*Le cancer*, 1927.)
31. DUSTIN. — Contribution à l'étude de l'action des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales : action de la colchicine sur le sarcome greffé, type Crocker de la Souris. (*Bull. Acad. Royale de Méd. de Belgique*, 1934, 14, pp. 487-502.)

32. DUSTIN, LEUWENHOEK. — L'action de la colchicine sur les tumeurs malignes. (*Ver. IV^e conf.*, juin 1935, p. 7.)
33. DUSTIN (A.-P.). — La colchicine réactif de l'imminence caryocinétique. (*Arch. des Sc. Biol.*, 1936, 6, 38-43.)
34. DUSTIN, HAVAS, LITS. — Action de la colchicine sur les divisions cellulaires chez les végétaux. (*CR. Assoc. des Anat.*, 32^e réunion, Marseille, 1937, p. 177.)
35. DUSTIN (A.-P.). — La colchicine et ses applications à l'analyse de quelques problèmes cyto-physiologiques. (*Volume jubilaire du Pr Demoor*, Liège, 1937.)
36. DUSTIN (A.-P.). — Action de la colchicine sur la méiose : la stathmocinèse. (*CR. Assoc. des Anat.*, 33^e réunion, Bâle, 1938, I, p. 205.)
37. DUSTIN (A.-P.). — Colchicine et cancer. (*Gazette des Hôpitaux*, 21 mai 1938, p. 661.)
38. DUSTIN (A.-P.). — La cytotoxicologie et ses applications récentes. (*Ann. et Bull. Soc. Royale Sc. Nat. et Méd.*, Bruxelles, 1939, t. 2, p. 1027.)
39. DENOIX (P.-F.). — Les indications de la chirurgie en cancérologie. (*Gazette Médicale de France*, 1956, vol. 63, n° 23, pp. 1955-1956.)
40. DENOIX (P.-F.). — Enquête Permanente Cancer. Modes et résultats de 7 ans de traitement des principaux cancers. (*Bull. Inst. Nat. Hygiène*, avril-juin 1956, pp. 327-342.)
41. FERRARY (Robert). — Etude comparée de l'activité stathmocinétique de la colchicine et de la thiocolchicine. (*La Semaine des Hôpitaux*, n° 31/3, 22 mai 1955, p. 1809.)
42. GENDRE. — Action de la N-Désacétylthiocolchicine dans la thérapeutique anticancéreuse et antihémopathique maligne. Premiers résultats. (*Thèse*, Paris, 1955.)
43. GIGANTE (Domenico). — De l'action thérapeutique de la colcemide dans le cas des hémopathies malignes chroniques. (*Le Sang*, 1955, 26, n° 4, pp. 404-422.)
44. GIRGIS, MARTIN, ORSINI, PANTHUS. — Résultats de l'association colchicine et radiothérapie dans le traitement des tumeurs malignes. (*J. Radiol. et Electr.*, 1946, 27, 244, 46.)
45. GOLDIN et MANTEL. — The employment of combinaisons of Drugs in the chemio-therapy of Neoplastic. A review. (*Cancer Research*, VIII, 1957.)
46. DE GRACIANSKY (P.) et GRUPPER. — Résultats immédiats du traitement par un nouveau dérivé de la colchicine dans un mycosis fongoïde à forme tumorale et ulcéreuse. (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, t. 61, n° 5, novembre-décembre 1954, p. 491.)
47. DE GRACIANSKY (P.) et GRUPPER. — Essai de traitement local des épithéliomas cutanés (baso-cellulaires). (*Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph.*, t. 62, n° 1, janvier-février 1955, p. 54.)

48. DE GRACIANSKY (P.) et GRUPPER. — Essai clinique des effets antimitotiques de la N-Désacétylthiocolchicine en dermatologie. (*Colloque du Pr Charpy*, Marseille, 1956, Marson & Cie éd., 1957.)
49. GROSS et BOCK. — Leukämie und Tumorbehandlung mit einem Nebenalkaloïd aus colchicium autonale (Demecolchin). (*Acta Haemat.*, 1954, 2, n° 5, p. 280.)
50. GROSS et MAYER. — Demecolcine. (*Zeits f. Krebsforsch.*, 1953, 59, pp. 371-380.)
51. HEEP. — Applications de colchicine sur les épithéliomas superficiels. (*Deutsche Med. Wochenschrift*, t. 74, 12 août 1949, p. 971.)
52. HUANT. — Action de la colchicine sur la radiosensibilité des tumeurs malignes. (*Gazette des Hôpitaux*, 10 février 1944, n° 4, p. 117.)
53. HUANT. — Action de la colchicine associée à la radiothérapie dans le traitement des tumeurs malignes. (*Acta contra Cancrum*, 1953, 9, p. 85.)
54. HUANT. — Nouvelles considérations sur l'action de la colchicine sur la radiosensibilité des tumeurs malignes. (*Gazette des Hôpitaux*, 1^{er} août 1944.)
55. HUANT. — Action caryoclasique renforcée de la colchicine à doses fortes. Utilisation de nouveaux dérivés. (*Gazette des Hôpitaux*, 10 octobre 1954.)
56. HUANT. — Action antitumorale d'un dérivé hypotoxique de la colchicine, la N-Désa-thiocolchicine. (*Thérapie*, t. X, n° 3, 1955, p. 447.)
57. HUANT. — Utilité des vitamines d'oxydo-réduction (PP-C-B) dans les traitements anticancéreux. (*Acta (U. ICC)*, 1953, 9, p. 94.)
58. HUANT. — Colchicine et radiothérapie dans la maladie de Hodgkin. (*Gazette des Hôpitaux*, 20 janvier 1954.)
59. HUANT. — R. 261 en thérapeutique antitumorale. Etudes cliniques et premiers résultats d'ensemble. (*Gazette des Hôpitaux*, 31 mars 1955.)
60. HUANT. — La N-Désacétylthiocolchicine. Etude clinique et premiers résultats thérapeutiques. (*Thérapie*, 1955, t. 10/3, p. 448.)
61. HUANT. — N-Désacétylthiocolchicine en thérapeutique anti-tumorale. (*Gazette des Hôpitaux*, 31 mars 1955.)
62. HUANT. — Les traitements mitotiques du cancer. (Doin éd., Paris, 1957.)
63. HUGUENIN (R.), TRUHAUT (R.) et SARACINO (R.). — Etude sur la chimiothérapie des cancers. Action des « ypérites » et de leurs dérivés sur les néoplasies des tissus de système et les épithéliomas. (*Sem. Hôp. Paris*, 1949, 25, n° 73, p. 3005.)
64. HUGUENIN (R.), TRUHAUT (R.), SARACINO (R.), GÉRARD, MARCHAND. — Recherche sur la potentialisation réciproque des effets des rayons X et d'un composé de la série des moutardes : la p, p', p'' trichloréthylamine. (*Thérapie*, 1953, 8, n° 1, p. 1.)
65. HUGUENIN (R.) et SARACINO (R.). — Chimiothérapie du cancer. (*Enc. Méd. Chirur.*, Paris, 1954.)

66. HUGUENIN (R.), TRUHAUT (R.) et SARACINO (R.). — Premiers résultats de l'utilisation en chimiothérapie anticancéreuse d'un dérivé de la colchicine, la N-Désacétylthiocolchicine. (*Bull. Ass. Fr. pour l'étude du cancer*, 1955, t. 42, n° 3, p. 308.)
67. INTROZZI et MARINONE. — Les directives actuelles dans le traitement des leucoses chroniques. (*Le Sang*, 1956, p. 646.)
68. JEQUIER, BRANCENI et PETERFALVI. — Activité antimitotique et toxicité de quelques dérivés de la colchicine et de la 69-thiocolchicine. (*Arch. Intern. Pharmac. et de Thérap.*, 1955, CIII, n°s 2-3, p. 243.)
69. JEQUIER, BRANCENI et PETERFALVI. — La N-Désacétylthiocolchicine, étude expérimentale et propriétés antimitotiques. (*Arch. Intern. Pharmac. et de Thérap.*, 1956, CVII, n° 2, p. 250.)
70. JEQUIER, BRANCENI, PETERFALVI et MULLER. — Sur le comportement de la colchicine, de la thiocolchicine et de quelques dérivés à l'égard d'un nouveau test d'étude des mitoses. (*Arch. Intern. Pharm. et de Thérap.* A paraître.)
71. KLEIB et LOESTCH. — Beobachtungen über eine kombinierte colchicin. Roentgentherapie bei leukaemie. (*Schweiz méd. Wochenschr.*, 1950, 30, p. 228.)
72. LAYANI, ASCHKENAZY, MOUZON. — Intoxication aiguë par la colchicine. Importantes altérations de la leucopoïèse. (*Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1947, n° 1-2, p. 10.)
73. LELIFFE et MAC IVER. — *J. of cancer*, 1956, vol. 10, pp. 634.)
74. LEVINE. — Affects of colchicine and X-rays in relation to affect of cancerous tissues. (*Cancer Research*, 1949, 5, p. 197.)
75. LETTRE. — Chemische und biologische untersuchungen uber mitosegift. (*Scientia pharmaceutica*, 1952, 30, pp. 75-100.)
76. LETTRE. — Some investigations on cell behavior under various conditions. (*Cancer Research*, 1952, 12, pp. 847-860.)
77. LETTRE, HAEB, RUHBAUM. — *Ann.* 1953, 579, 123.
78. LETTRE (H.) et LETTRE (R.). — *Naturwiss.*, 1953, 40, p. 108.
79. LEITER et coll. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1952: 13, 379, 731 et 1201; 1954: 14, 365.
80. LEVILLAIN et GARNIER. — *Archives hospitalières*, IV-56, pp. 105-110.
81. LEVILLAIN. — Communication personnelle.
82. LITS, KIRSCHBAUM et STRONG. — Action of colchicine on a transplanted malignant lymphoid neoplasm in mice of the C₃H strain. (*Am. J. of Cancer* 1938, 34, pp. 196-213.)
83. LUDFORD. — Colchicine in experimental chemotherapy of cancer. (*J. Nat. Cancer Inst.*, 1948, 6, pp. 89-101.)
84. MALLET et LE CAMUS. — Poisons caryoclasiques et radiothérapie dans le traitement du cancer. (*Presse Médicale*, 1944, 52, p. 230.)

85. MARTIN, D'ORSINI et PONTIUS (J.). — Quelques résultats de l'association colchicine-radiothérapie dans le traitement des tumeurs malignes. (*J. Radiol.*, t. 2, 1946.)
86. MIDINA et ORMEA. — Tentativi di trattamento della « mycosis fungoïdes » con un preparato colchicinico (preparato 11 669 A). (*Minerva Derm.*, mars 1954, 29, n° 3.)
87. MARINONE. — Syndrome d'arrêt mitotique. (*Le Sang*, 1956, p. 633.)
88. MALLARME. — Mode d'action des thérapeutiques antileucémiques. (*Revue hématologique*, 1955, 10, n° 2, p. 473.)
89. MARSON. — Etude clinique de 8 malades traités par la N-Désacétylthiocolchicine. Communication personnelle.
90. MOESCHLIN, MEYER, LICHTMANN. — Emploi d'un nouvel alcaloïde du colchique, la démécolchine Ciba comme cytostatique dans les leucémies myéloïdes. (*Schweiz. Med. Wochschr.*, 1953, 41, p. 990.)
91. NELSON. — La colchicine en injections locales dans les cancers cutanés. (*Arch. of Derm.*, avril 1951, t. 63, n° 4.)
92. NELSON. — Experimental treatment of Verruca Vulgaris with locally injected colchicine. (*Am. J. Investig.*, 1951, 16-III.)
93. OTT, HALAMA. — Traitement prolongé des myélises chroniques par le colcemid. (*Deut. Med. Wochenschr.*)
94. OUGHTERSON, TENNANT, HIRSCHFELD. — Effects of colchicine on human tumours. (*Proceed. Soc. Exper. Biol and Med.*, 1937, t. XXXVI, p. 661.)
95. PECHER (Y.) et coll. — Les poisons caryoclasiques. (*Presse Médicale*, 1941, p. 840.)
96. PEYRON, LAFFAY, KOBORIEFF. — La tumeur de Shope du lapin et sa stérilisation par la colchicine. (*Bull. Assoc. Fr. pour l'étude du cancer*, t. XXVI, 1936, n° 6, p. 674.)
97. PEYRON et POUMEAU, DELILLE et LAFFAY. — La tumeur de Shope du lapin et sa stérilisation par la colchicine. (*Bul. Assoc. Fr. pour l'étude du cancer*, t. XXVI, 1937, n° 6, p. 625.)
98. PEYRON. — Sur l'évolution maligne du papillo-épithéliome du lapin et son mode de régression sous l'action de la colchicine. (*CR. Soc. Biol.*, t. CXXVI 1937, p. 695.)
99. PEYRON. — Colchicine et tumeurs malignes. (*Sphères méd.*, t. I, 1938, p. 8.)
100. REDON (H.) et LACOUR (J.). — Traitement chirurgical des cancers. (*Cancer*, 1/8, novembre 1953.)
101. REDON (H.). — Les limites du traitement chirurgical du cancer. (*Gazette Médicale Fr.*, mai 1953, 60, pp. 569-573.)
102. RADAELI. — Action de la colchicine sur les épithéliomes superficiels. (*Gion. ital. Derm. Lf.*, novembre-décembre 1948.)

- 102 b RAVINA (A.) et PESTEL (M.). — Médications cytostatiques et tumeurs malignes. (*Presse Médicale*, 22 février 1958, n° 15, p. 313.)
103. REVIGLIO. — A propos de l'association Roentgentherapie - Chimiothérapie dans le traitement des tumeurs malignes. (*Radiotherapia clin. Basel.*, 1948, 17, p. 149.)
104. ROSSBACH. — Action physiologique de la colchicine. (*Bull. re Thérap.*, t. XCI, p. 426.)
105. SANTAVY, REICHSTEIN. — *Helv. Chim. acta.*, 1950, 33, p. 1606.
106. SANTAVY, WINKLER, REICHSTEIN. — « Zur Konstitution Von Demecolcin (substance F) aus colchium autumnale ». (*Fascicule VI*, 1953, n° 163-164.)
107. SANTAVY CERNOCH, MALINSKY, TELUPILOVA. — *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 1954, 99, p. 141.
108. SARACINO. — Quelques directions de recherches en chimiothérapie anticancéreuse. (*Cinquième congrès allemand de thérapeutique*, Karlsruhe, septembre 1953.)
109. SEED, SLAUGHTER, LIMARZI. — Affect of colchicine on human carcinoma. (*Surgery*, 1940, 7, p. 696.)
110. SENTIEN (P.). — Action de la N-Désacétylthiocolchicine sur la mitose dans l'œuf en segmentation, la larve et la spermatogénèse de triturus helvetius. (*CR. Soc. Biol.* Communication faite à la Société Biologique de Montpellier.)
111. SENTIEN (P.). — Action des toxiques sur la cellule en division. (*Ac. des Sc. et Lettres de Montpellier. Mémoires de la Section des Sciences. Troisième série*, t. 1. Cause, Graille et Castelman Ed., 1941, Montpellier.)
112. SHEAR, LEITER et coll. — Damage Induced in sarcomes with chemical agents. (*J. Nat. Cancer Inst.*, 1952: 12, p. 379, p. 731, p. 1201; 1953: 14, p. 365.)
113. STORTI (E.) et GALLINELLI. — Traitement des hémoblastoses lymphoïdes par un nouvel alcaloïde colchique. (*Schweiz. Med. Wochens.*, 29 mai 1954, 84, 22, p. 612.)
114. TRUHAUT. — Tendances actuelles des recherches de chimiothérapie des états cancéreux. (*Actualités pharmacologiques*, Masson éd., Paris 1952, pp. 213-270.)
115. TRUHAUT. — Tendances actuelles des recherches de chimiothérapie des états cancéreux. (*Actualités pharmacologiques*, Masson éd., Paris 1952, p. 213.)
116. TRUHAUT. — Einige forschungserichtungen der chemotherapetischen Krebs bekämpfung. Chemische und pharmakologische grundlagen. (*Die Therapiewoche*, 1954, 4, p. 414.)
117. TRUHAUT. — Produits pharmaceutiques. Principales tendances actuelles de la chimiothérapie, 1955, 10, n° 6.)
118. TRUHAUT, DEYSSON, FOURNEAU. — Etude comparée de l'action mitoclasique et de la toxicité de divers dérivés aminés de la colchicine et de la désacétylcolchicine. (*CR. Acad. Sc.*, t. 241, séance du 14 décembre 1955, p. 1889.)

119. TRUHAUT et DEYSSON. — *An. pharm. fr.*, 1956, t. XIV, pp. 241-149.
 120. TRUHAUT et DEYSSON. — Contribution à l'étude de l'activité mitoclasique dans la série de la colchicine. (*Ann. Pharm. Fr.* VI, 1956, t. XIV, p. 416.)
 121. TRUHAUT et SARACINO. — Place de la N-Désacétylthiocolchicine dans la chimiothérapie antitumorale. (*Acta. Contra. Cancrum. Symposium sur la chimiothérapie du cancer*, Oslo, mai 1956.)
 122. TRUHAUT et SARACINO. — Indications et résultats de certaines chimiothérapies. (*Journées du cancer*, juin 1955.)
 123. TRUHAUT et SARACINO. — Action de la N-Désacétylthiocolchicine sur les affections néoplasiques malignes. (*IV^e congrès international de chimiothérapie de la Société Ital-Rome*, 4-6 octobre 1956.)
 124. TRUHAUT et SARACINO. — Place de la N-Désacétylthiocolchicine dans la chimiothérapie antitumorale. (*Acta. contra cancrum.*)
 125. TRUHAUT et SARACINO. — Action de la N-Désacétylthiocolchicine sur les tumeurs malignes et particulièrement sur les leucémies myéloïdes. (*Presse Médicale*, 9 janvier 1957.)
 126. VELLUZ et MULLER. — La Thiocolchicine. (*Bull. Soc. Chimique de France*, 1954, p. 755.)
 127. VELLUZ et MULLER. — La Thiocolchicine. Produits d'hydrolyse de réduction et d'oxydation avec exemples de soufre asymétrique. (*Bull. Soc. Chimique de France*, 1954, p. 1072.)
 128. VELLUZ et MULLER. — Thiocolchicine et dérivés. (*Bull. Soc. Chimique de France*, 1955, p. 194.)
 129. VELLUZ et MULLER. — Thiocolchicine et dérivés. (*Bull. Soc. Chimique de France*, 1955, p. 198.)
 130. VELLUZ et MULLER. — Thiocolchicine et dérivés. (*Bull. Soc. Chimique de France*, 1955, p. 1452.)
 131. WIEDMANN. — Sur la colchicine en dermatologie. (*Dermatol. Wochen*, 1954, t. 129, n° 10, pp. 233-240.)
 132. WILDHACK. — Colcemid et myleran dans le traitement de la myélose chronique. (*Dent. Med. Wochensch.*, 8 mars 1957, p. 342.)
 133. ZYLBERSZAC. — A propos du mécanisme du choc caryoclasique. (*C.R. Soc. Biol. Y.* CXIV, 1933, p. 177.)
-

TABLE DES MATIÈRES

Chapitre I. — INTRODUCTION ..	13
Chapitre II. — ETUDE CHIMIQUE ET EXPERIMENTALE ..	19
1 ETUDE CHIMIQUE ..	19
2 ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ L'ANIMAL DE LA TOXICITÉ ET DES PROPRIÉTÉS ANTIMITOTIQUES DE LA N-DÉSACÉTYLTHIOLCHICINE ..	21
A Toxicité ..	21
— <i>Toxicité aiguë</i> ..	21
— <i>Toxicité chronique</i> ..	22
B Effets antimittotiques ..	23
3 ETUDE CYTOPHYSIOLOGIQUE ..	35
4 ETUDE DE LA TOLÉRANCE DE LA N-DÉSACÉTYLTHIOLCHICINE CHEZ LE LAPIN ..	36
Chapitre III. — ETUDE DES EFFETS PHARMACOLOGIQUES ET HEMATOLOGIQUES CHEZ L'HOMME ..	39
Chapitre IV. — ETUDE CLINIQUE ..	45
1 GÉNÉRALITÉS ..	45
A Les malades ..	45
B Le traitement ..	47
2 RÉSULTATS CLINIQUES D'ENSEMBLE ..	48
A Affections malignes d'origine conjonctive ..	49
— <i>Leucémies myéloïdes</i> ..	49
— <i>Leucémies lymphoïdes</i> ..	71
— <i>Leucoses aiguës</i> ..	71
— <i>Autres affections malignes d'origine conjonctive</i> ..	72
B Affections malignes d'origine épithéliale ..	76
3 TOLÉRANCE — INCIDENTS DU TRAITEMENT ..	87
A Le choc ..	87
B Les manifestations douloureuses ..	89
C Les effets hématologiques ..	92
D Les autres incidents du traitement ..	94

Chapitre V. — MODE D'EMPLOI — POSOLOGIE	97
1 FORMES ET VOIES D'ADMINISTRATION	97
2 LE TRAITEMENT D'ATTAQUE PAR VOIE GÉNÉRALE	97
3 TRAITEMENT D'ENTRETIEN	98
4 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT	98
5 CONTRE-INDICATIONS	99
6 TRAITEMENTS ASSOCIÉS	100
7 LEUCÉMIES MYÉLOIDES : TRAITEMENT	100
CONCLUSIONS	105
BIBLIOGRAPHIE	107

